Gegenwärtige Anschauungen über das Herzversagen bei Strophanthingaben

Wolfram Kaiser

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0058

AUS DEM INSTITUT FUR GERICHTLICHE MEDIZIN UND
VERSICHERUNGS-MEDIZIN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Laves

Gegenwärtige Anschauungen über das Herzversagen bei Strophanthingaben

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfram Kaiser
aus Schussenried / Krs. Biberach

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. LAVES
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 31 Juli 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	7
Kammerflimmern als Herztod bei Strophanthininjektion	8
Entstehung des Kammerflimmerns	8
Grundsätzliche Bemerkungen zum Tierversuch	10
Dosierung und Überdosierung des Strophanthins	10
Kumulation und vorausgegangene Digitalismedikation	11
Gefahren, die in dem raschen Wirkungseintritt des Strophanthins liegen	11
Die Injektionsgeschwindigkeit und ihre Gefahren	12
Die Abhängigkeit zwischen Vagustonus und Strophanthintoxizität	14
Kombination zwischen Theophyllinpräparaten und Strophanthin	16
Pathologisch-anatomische Versuchsergebnisse	17
Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels und Koronardurchblutung bei Strophanthininjektion	18
Stoffwechselstörung der Herzmuskelzelle durch Strophanthin	19
Gezielte Tierversuche durch Schädigung mit Aconitin	20
Die Ionenverhältnisse und die Biochemie der Herzmuskelzelle unter Strophanthineinwirkung	21
Beziehungen zwischen Kalium und Strophanthin	21
Unterschied zwischen Strophanthin und Digitalis in Abhängigkeit vom aktuellen K-Spiegel	23
Therapeutische und toxische Strophanthinwirkung in Beziehung zum Kalium der Herzmuskelzelle	24
Bedeutung der Versuchsergebnisse für die Klinik	28
Calcium und Strophanthin	32
Zusammenfassung	34
Lebenslauf	41

EINLEITUNG

Durch Presseberichte konnte in letzter Zeit in der Öffentlichkeit verschiedentlich der Eindruck einer "offenkundigen" Zunahme der Strophanthintodesfälle entstehen.

Bei Durchsicht der neueren wissenschaftlichen Literatur findet man jedoch kaum Fälle berichtet und eine umfassende Diskussion hierüber fehlt.

Aus der älteren Literatur gibt es einige bedeutende Statistiken. So stellte TIETZEN 1) schon 1914 über 70 Strophanthintodesfälle zusammen, und RAHN 2) berichtet 1920 über 25 Todesfälle, die in zeitlicher Folge zur Strophanthininjektion stehen.

V. HOESSLIN 3) führt 1928 sogar eine Statistik an, in der 25 % aller plötzlichen Herztodesfälle auf Strophanthinunglücksfälle zurückzuführen seien. Derselbe Autor unterscheidet auch zwischen dem durch Strophanthin hervorgerufenen akuten Herztod infolge Kammerflimmerns und der viel selteneren Strophanthinvergiftung, die zu einem langsameren Ablauf des Herztodes unter einfacher starker Pulsbeschleunigung führt.

KAMMERFLIMMERN ALS HERZTOD BEI STROPHANTHININJEKTION.

Obwohl ein sicherer elektrokardiographischer Nachweis beim Menschen bisher nur in sehr wenigen Fällen möglich war, bestand schon im Beginn der Strophanthinära weitgehend die Ansicht, daß Todesfälle im Anschluss an eine Strophanthininjektion durch Kammerflimmern bedingt seien 4). In der deutschsprachigen Literatur finden sich 2 EKG-Befunde hierüber. PENATI beschreibt den "kardiographischen Befund von Herzflimmern bei plötzlichem Herztod" 5). Hier wurden, sechs Tage nachdem bei einem Patienten Digitalisbigeminie beobachtet wurde, 1/4 mg Strophanthin injiziert. Darauf trat eine Kammertachykardie auf, die über ein plötzlich auftretendes Kammerflimmern zum Tode führte. 1935 führte ZWILLINGER 6) einen Fall von toxischer Digitalis- und Strophanthinwirkung an. Auch hier kam es zu Paroxysmen von Kammertachykardie und Kammerflimmern. TANDOWSKY 7) hat 1944 einen kleinen Ausschnitt eines EKG publiziert, der kleine unregelmäßige Wellen von Kammerflimmern vor dem Tode zeigte. Der Patient hatte eine Minute vorher eine Injektion von G-Strophanthin erhalten. Das Kontroll-EKG vor der Injektion zeigte lediglich Rechtsschenkelblock und Kammerextrasystolie. SCHWARZ und JETZER 8) haben 3 Patienten mit totalem Herzblock und mit Anfällen von Kammerflimmern beschrieben. Das Kammerflimmern konnte bei diesen Personen durch i.v. Injektionen von 0,25 mg G-Strophanthin oder 0,05 ccm Digifolin hervorgerufen werden. Innerhalb weniger Minuten kam es zu partiellem Block und zu kurzen Anfällen von Kammerflimmern bzw. dessen Vorstadien. Aus jüngster Zeit sind 2 Fälle von ENSELBERCH 9). In vielen weiteren veröffentlichten Fällen plötzlichen Todes durch Digitaloide kann das Kammerflimmern auch ohne graphischen Beweis aus den klinischen Symptomen vermutet werden 10). In einigen Fällen ist die Vermutung besser begründet, da kurz vor dem Tod bidirectionale Kammertachykardie gezeigt werden konnte 11). Diese Kammertachykardie wird klinisch wie auch tierexperimentell als Vorstufe des Kammerflimmerns angesehen 12), 13). Trotzdem kann auch durch eine Kammertachykardie, die in einem Kreislaufkollaps oder -stillstand endet, der Tod herbeigeführt werden.

ENTSTEHUNG DES KAMMERFLIMMERNS.

Über die Entstehungsweise des Kammerflimmerns ist trotz mancher Bemühungen noch nichts Sicheres bekannt. Durch tierexperimentelle Versuche kamen WEGRIA und GEYER 14) zu der Feststellung, daß sich das Kammerflimmern durch Einwirkung toxischer Glykosidmengen von dem anderer Ursachen unterscheidet. So sei das Kammerflimmern infolge Ischaemie z.B. bei künstlichem Coronarverschluß durch eine Herabsetzung der "Flimmerschwelle" für elektrische Reize und dem Auftreten von ektopischen Herden charakterisiert, während die "Flimmerschwelle" bei Tieren nach Glykosidmedikation nicht niedriger sei. Auch die Art des Kammerflimmerns habe eine besondere Note. Die Flimmerwellen seien hier

langsamer, regelmäßiger und in ihrem Aussehen gleichförmiger. Bei spontanem Kammerflimmern infolge Digitalisintoxikation sehe man ein EKG, welches dem Befund bei toxischen Dosen Kalium stark gleiche. Es erscheinen hier früh verschiedene Grade von AV Block, die Ventrikelkomplexe verbreitern und deformieren sich. Die besondere Natur des Digitalisinduzierten Kammerflimmerns wird auch durch folgende Beobachtung vermutet: sympathicolytische Mittel, wie Procain und Chinidin schützen nur bei Kammerflimmern das durch elektrischen Schock ausgelöst wird, und nicht nach Intoxikation mit Digitaloiden.

Strophanthin steigert die Reizbildung in den untergeordneten, zumal tertiären Zentren und kann so Arrhythmien jeder Art und jeden Ausmaßes hervorrufen, von dem harmlosen Extrasystolen bis zur tödlichen Kammertachykardie, und Kammerflimmern.

Am Herz-Lungenpräparat vom Hund wurde der Einfluß von Strophanthin auf die intraventrikuläre Reizleitungsgeschwindigkeit untersucht 15), 16), 17), 18). Dabei wurden streng getrennt die Wirkung auf die Leitungsgeschwindigkeit im normalen Myocard und die Veränderungen der Reizausbreitung in den Purkinje-Fasern. Es wurde durch Strophanthin die Reizleitung in den Purkinje-Fasern verzögert, bei unbeeinflusster oder sogar beschleunigter Ausbreitung im unspezifischen Myocard. Diese Strophanthinwirkung setzte allerdings erst 15 - 300 Minuten nach der Applikation ein. Die Verzögerung der intraventrikulären Reizleitung fördert das Auftreten von Kammerflimmern. Es kann nun unterschieden werden, zwischen Substanzen die vornehmlich durch eine derartige Wirkung auf das intraventrikuläre Leitungssystem zu Kammerflimmern führen, wie z.B. auch Kalium und solchen, die mehr über eine Erhöhung der Automatie-Frequenz des Herzens Kammerflimmern auslösen. SWAIN nimmt nun an, daß Herzflimmern durch hohe Strophanthindosen durch einen kombinierten Effekt dieser beiden Wirkungsmöglichkeiten entstehen könnte.

Die bisherigen Erklärungsversuche für die Entstehung des Kammerflimmerns beim Menschen sind aber ganz anderer Art. Man denkt hier vor allem gerne an Ernährungsstörungen der Kammermuskulatur, die zu einer gesteigerten Erregbarkeit bestimmter Herzmuskelbezirke führen könnten 19). Hier könnten dann neurovegetative Störungen begünstigend einwirken.

Aus den Tierversuchen ergibt sich also eine andere Möglichkeit dieses Kammerflimmern zu erklären. Nicht eine erhöhte Reizbarkeit der Kammermuskulatur ist die Ursache, sondern eher eine verminderte Reizschwelle durch eine "depressive" Wirkung von Strophanthin. Diese leitungsverzögernde Wirkung wäre dann ähnlich der Auswirkung einer verzögerten atrioventrikulären Leitung. Die Reizleitung innerhalb der Kammer wird an umschriebener Stelle verzögert. Das Herz folgt hier nicht länger dem "Alles oder Nichts-Gesetz" und einige Teile entwickeln lokale Blocks, welche die Wiedererregbarkeit begünstigen.

GRUNDSÄTZLICHE BEMERKUNGEN ZUM TIERVERSUCH.

Verständlicherweise ist man bei allen diesen Versuchen den Strophanthintod zu erklären auf Tierexperimente angewiesen. Hier kommt es aber schon allein durch die verschiedensten Versuchsanordnungen zu den sich widersprechendsten Ergebnissen in der Wirkungsweise des Strophanthin. Weiterhin wandte man z.T. bedenkenlos und ohne Einschränkung Versuche an herzgesunden Tieren auf die Verhältnisse beim herzinsuffizienten Menschen an. So erreichte man an gesunden Tierherzen durch Herzglykoside erst mit der fünffachen therapeutischen Dosis die für eine Überempfindlichkeit typischen Veränderungen 20). Fügt man dem Herzen jedoch experimentelle Schädigungen zu, so verschiebt sich diese Dosis zum therapeutischen Bereich.

DOSIERUNG UND ÜBERDOSIERUNG DES STROPHANTHIN.

Die Toxizitäts- und Wirkungsunterschiede zwischen den Glykosiden bzw. zwischen G-Strophanthin und K-Stroph. wurden in Froscheinheiten und durch die mittlere letale Dosis bei Katzen unter solchen unphysiologischen Bedingungen ermittelt. Hier lehrt aber die praktische und klinische Erfahrung, daß etwa analoge Toxizitätsunterschiede auch am kranken menschlichen Herzen vorliegen müssen, daß die Unterschiede der Digitaloide quantitativer Art sind und sich auf die Schnelligkeit und den Grad der Absorption, das Haftvermögen und den Wirkungsverlust beziehen.

Aus diesen pharmakologisch und klinisch erforschten Gesetzmäßigkeiten ist die moderne Therapie in der Lage, den aktuellen Wirkspiegel zu ermitteln, der für die Dosierung entscheidende Bedeutung hat. Für das Strophanthin nimmt man heute allgemein die Sättigungsdosen beim Menschen mit etwa 0,5 mg, die Erhaltungsdosis mit 0,25 mg an, d.h. die tägliche Abklingquote beträgt 50 % 21), 22), 23). Von diesen Durchschnittsdosen des Schrifttums weicht der einzelne Patient aber mehr oder weniger ab. Der individuelle Bedarf an Glykosid schwankt nach AUGSBERGER $\pm$ 70 % um den Durchschnittswert 27). Die Variation der Sättigungs- und die der Erhaltungsdosen in einer Gruppe von Herzkranken gehorcht gleichermaßen dem Gesetz der Gaus'schen Normalverteilung. Dies kann sich dann bei einer Schemadosis leicht als eine Überempfindlichkeit bzw. Überdosierung auswirken.

Die Überdosierung gilt natürlich auch heute noch als eine der Ursachen für den Strophanthintod.

FRAENKEL und DOLL geben aus früherer Zeit, als noch allgemein 1,0 mg injiziert wurde, selbst solche Erlebnisse an. Ein Fall nach einer i.v. Injektion von 0,4 mg, nachdem 2 Tage vorher 1,0 mg von anderer Seite subcutan gegeben worden war, 24) und einen zweiten Fall von FRAENKEL und SCHWARZ beobachtet, der 3,0 mg Strophanthin innerhalb 29 Stunden erhalten hatte. Hier wurde der Puls nach 2 Minuten irregulär, stieg nach weiteren 6 Minuten von 80 auf 150 an

und kurz darauf trat der Tod unter leichten Krämpfen ein. Ähnlich verhielt es sich bei einem Fall von CURSCHMANN! FRAENKEL selbst hat auch nie ein Hehl daraus gemacht, daß diese Einzeldosis von 1,0 mg, die in den ersten 10 Jahren der Strophanthintherapie verwandt wurde, zu hoch gegriffen war 25).

Auch bei den 25 Strophanthintodesfällen von RAHN 2) waren häufig täglich bis zu 1 mg Strophanthin injiziert worden, so daß zumindest bei 8 der Fälle die Überdosis als letztliche Ursache angesehen werden kann. Es ist verständlich, daß die tägliche Gabe von 0,5 mg wie sie z.B. ROMBERG 1928 3) noch empfahl und wie sie z.T. heute noch vorkommen soll, rapide auf einen hohen Wirkspiegel führt. Man kann dieses Verfahren vielleicht zur Schnellsättigung verwenden und den Wirkspiegel mit reduzierten Dosen dann täglich auf der Vollwirkdosis halten 26).

Welch minimale Dosen Strophanthin für eine kardiotonische Wirkung genügen, konnte OKITA 35) mit C^{14} markierten Herzglykosiden nachweisen. Er stellte fest, daß 2 /100 g Herzmuskel ausreichen, um eine solche Wirkung zu haben, d.h. daß 6 - 8 Glykosid im Herzen angelagert werden. Eine dieser Größenordnung entsprechende Strophanthinmenge gelangt bei i.v. Gabe von 0,25 mg an das Myocard.

KUMULATION UND VORAUSGEGANGENE DIGITALISMEDIKATION.

Da das Strophanthin am Myocard eine geringe Haftfestigkeit besitzt, da es rasch abgebaut und ausgeschieden wird, ist seine Kumulation gering. Eine Gefahr liegt natürlich in der Kumulation mit Digitalis, wenn die Pause zwischen der Verabreichung eines Digitalispräparates und der Strophanthininjektion zu kurz ist. Digitoxin z.B. haftet noch nach mehr als 14 Tagen am Myocard, seine Wirkungsdauer beträgt 14 - 21 Tage, die tägliche Abklingquote ist 7 %. Eine volle Digitoxinwirkung ist also bis zum 5. Tage nur zu 25 % abgeklungen, damit bedeutet die volle Strophanthindosis von 0,25 - 0,5 mg nach einer vorausgegangenen Digitalisierung einen erheblichen Strophanthinüberschuß. Es würden nämlich tatsächlich nur Dosen von 0,04 - 0,16 mg Strophanthin als Auffülldosis benötigt 27).

GEFAHREN, DIE IN DEM RASCHEN WIRKUNGSEINTRITT DES STROPHANTHINS LIEGEN.

Eine große Gefahr und eine mögliche Todesursache wird vielfach in dem raschen Wirkungseintritt, der mechanisch faßbaren "Verstärkung" und Verkürzung der Systole gesehen 28). Man denkt und vergleicht dabei z.B. mit dem akuten Herztod bei Diphterie, wo bei jeder stärkeren, plötzlichen Mehrarbeit der veränderte Herzmuskel in Gefahr ist zu versagen 29). Man hat teilweise auch das Wort von der "Stoßwirkung" des Strophanthin allzu mechanistisch verstanden und jene mechanisch ausgelösten Gefahren gefürchtet. Das Wesentliche an dieser "Stoßwirkung" ist zweifellos die rasch einsetzende energetische und damit koronarentlastende Wirkung, die rasche Umstellung auf den Schongang; es wäre dies also eine "energetische Stoßwirkung" 30). Die Arbeitsbedingungen des Herzens werden ver-

bessert und dies tritt stoßartig rasch ein. Auch eine "Peitsche" in der Strophanthinspritze zu sehen, dürfte aus dieser allzu mechanistisch eingestellten Meinung abzuleiten sein.

Allerdings kommt es oft vor, daß normalerweise schon vergrößerte Schlag- und Minutenvolumina durch Stroph. noch gesteigert werden, und damit einen für das Herz ungünstigen Einfluß ausüben. Zum Beispiel ist man vielfach der Ansicht, daß die rasche Wirkung des Strophanthins bei einem Herzen das der Schonung bedarf, wie beim Herzinfakt, sich nachteilig auswirken kann 31). Man ist sich noch nicht ganz einig darüber, worauf der rasche Wirkungseintritt des Strophanthins beruht. Ob in der hohen Wasserlöslichkeit, mit der es an der Spitze der Digitaloide steht, oder in der geringsten Absorbierbarkeit durch die Serumalbumine 32).

SEEL glaubt, daß das Digitoxin durch die Bindung an die Serumalbumine im Blut in seiner Angriffsintensität am Herzmuskel gebremst wird. Dieser Bremseffekt sei bei Strophanthin nicht vorhanden und gerade deshalb sei auch ein vorsichtiger Gebrauch der Strophanthinspritze zu empfehlen 51).

DIE INJEKTIONSGESCHWINDIGKEIT UND IHRE GEFAHREN.

Die möglichen Gefahren eines raschen Wirkungseintrittes sucht man nun auf jeden Fall zu vermeiden. Man führt hier als mögliche Maßnahmen eine vorsichtige, d.h. langsamere Injektionstechnik und z.T. auch eine Verdünnung der Strophanthinlösung an.

Es wird unter den Ärzten allgemein angenommen, daß die Strophanthininjektion so langsam wie möglich gegeben werden sollte, da dann die Todesfolge am geringsten sein soll. Diese Ansicht rührt wahrscheinlich aus der Zeit her, als die übliche Strophanthindosis noch 1 mg war. Auch die obengenannte Angst vor der "Stoßwirkung" verlangt Sorgfalt und langsame Injektion. Über die Frage, welche Bedeutung die Injektionsgeschwindigkeit für die Toxizität des Stroph. hat, wurde viel diskutiert.

In Tierversuchen fand WEESE zuerst mit Hatcher's Methode, daß das Herz mehr Glykosid bei Injektion als bei Unfusion bindet. 1939 machte er dann einen Test mit einem Herz-Lungen-Präparat und fand, daß bei einer Injektion die 10 Sekunden dauerte die Letaldosis 50 % weniger betrug, als bei einer einstündigen Infusion. Deshalb nahm er an, daß für den Menschen die Strophanthininjektion innerhalb 1 Minute die vorteilhafteste sei 33). LENDLE, der bei schneller Injektion eine verstärkte Bindung im Herz annahm, verlangte langsame Injektionen um der Gefahr der Intoxikation zu begegnen. Im Gegensatz dazu nimmt FRAENKEL auf Grund der Untersuchungen von WEESE 34) an, daß die schnelle Injektion nicht aktiver und vergiftender ist, sondern im Gegenteil eine stärkere Wirkung erwartet werden kann, wenn die Injektion langsamer ist. WEESE hatte in seinen Versuchen die Bedingungen der Verteilung der Glykoside zwischen Herz und extracardialem Gewebe studiert. Dabei kam er zu dem Ergebnis, daß das Strophanthin je langsamer es i.V. infundiert wird, desto ergiebiger im Coronargebiet festge-

halten würde, weil Glykoside außerordentlich schnell bei der Passage gebunden werden. Eine solche aber von der Bindungsgröße abhängige Wirkung besteht kaum, denn bei intraarterieller und i.v. Zufuhr, schnell injiziert oder langsam infundiert konnte LENDLE keine Unterschiede in der Wirksamkeit feststellen 34). Auch besteht nach neuesten Ergebnissen von OKITA 35) entgegen den früheren Annahmen keine besondere Affinität der Herzglykoside zum Herzmuskel, was er mit seinen radioaktiv markierten Herzglykosiden nachweisen konnte.

MEHNERT 36) suchte die Frage der Injektionsgeschwindigkeit in Versuchen an Katzen zu klären, da GOLD 37) zu dem Ergebnis gekommen war, daß die Katze das Testtier ist, dessen Reaktion auf Kumulation und Eliminationsteste am meisten der des Menschen gleicht. Er zeigte in seinen Versuchen, daß die Letaldosis von K-Strophanthin geringer ist, wenn die Injektionsgeschwindigkeit geringer ist oder in anderen Worten, der toxische Effekt ist umso stärker je länger die Injektion dauert. ÖSTLING 33) folgerte nun daraus, daß in klinischen Versuchen auch der therapeutische Effekt mit einer langsamen Injektion stärker werden müßte. Hier schien es aber, als ob der therapeutische Effekt von K-Strophanthin etwa derselbe bei langsamer Infusion während 1 oder 2 Stunden wie bei gewöhnlicher i.v. Injektion sei.

Allerdings muß man auch hier wieder die Resultate der Tierversuche sehr kritisch beurteilen, denn der Pharmakologe sucht einen sicheren Test, die Wirksamkeit zu bestimmen und dazu ist die einfachste Methode die Feststellung des eingetretenen Todes, da eine Herzinsuffizienz oder die Vorstufen des Kammerflimmerns bei Versuchstieren sehr schlecht zu erreichen ist.

Nach all diesen Ergebnissen könnte man der Meinung sein, als ob die Bedeutung der Injektionsgeschwindigkeit früher sehr stark übertrieben wurde. Es ist aber immer ungenügend dargestellt worden, daß die mögliche Gefahr vor allem in der Injektion unter einer Minute liegt. Man kann nämlich umgekehrt an den Ergebnissen aus den Tierversuchen Kritik üben, da ja bei immer kleiner werdender Infusionsgeschwindigkeit mit der Zeit ein Punkt kommt, wo die Ausscheidungsgeschwindigkeit mit der Zufuhrgeschwindigkeit interferiert. Die durch Ausscheidung verschwindenden Moleküle fehlen an der letalen Gesamtmenge. Sie müssen in Form einer Konzentrationssteigerung in der angebotenen Infusionslösung ersetzt werden, und der Versuch ist damit "übertitriert".

Man weiß heute mehr über die Glykosidbindung und vor allem die Stoffwechselvorgänge im Herzen sind genauer erforscht und es gibt Hinweise dafür, daß der Geschwindigkeit der Glykosidwirkung doch eine sehr wesentliche Bedeutung im Zusammenhang mit der Kaliumfreisetzung zukommt.

DIE ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN VAGUSTONUS UND STROPHANTHINTOXIZITÄT.

Die Frage, ob ein erhöhter Vagustonus die Strophanthintoxizität erhöhen kann, diskutierte BUSSE, der einen Fall eines akuten Todes in zeitlichem Zusammenhang mit einer Strophanthininjektion nach einer Vorbehandlung mit Prostigmin sah 38). Nach einer intramuskulären Injektion von 1 ccm Prostigmin forte (2,5 mg) zu einem Soskin-Test bei einer graviden Patientin mit leichter Hyperthyreose, injizierte man 0,25 mg K-Strophanthin i.v., als Zeichen einer plötzlichen Kreislaufschwäche auftraten. Als auf diese Injektion keine Besserung eintrat, gab man jetzt direkt intracardial noch 0,5 mg Strophanthin. Kurz darauf kam es wahrscheinlich durch Flimmern zum akuten Herztod.

Hier wäre nun zu klären, ob die beiden Strophanthindosen allein schon eine so toxische Wirkung hatten, oder ob die Vorbehandlung mit Prostigmin, das über die Esteraseblockierung eine Sensibilisierung für die Vaguswirkung herbeiführt, zusätzlich noch für die Glykosidwirkung sensibilisierte. Für die toxische Digitaliswirkung (Bradycardie) ist nämlich die reflektorische Reaktion mit efferenter Auswirkung über den Vagus sichergestellt. Es wäre also auch möglich, daß Erhöhung bzw. Ausschaltung des Vagustonus eine erhebliche Bedeutung für die Wirksamkeit des Stroph. haben könnte, zumal da ja auch Irregularitäten und Herzflimmern vom extracardialen Nervensystem beeinflußt bzw. ausgelöst werden können.

Bei einer experimentellen Prüfung am Meerschweinchen stellte BUSSE dann fest, daß weder die Toxizität des Strophanthins durch Prostigminvorbehandlung erhöht, noch frühere oder stärkere Störungen im EKG und keine Neigung zum Auftreten von Flimmerzuständen auftraten 38). Wie jedoch des öfteren schon wiederholt, fanden die Versuche an gesunden nicht herzinsuffizienten Tieren statt.

Es liegen auch Versuche von CHATTERGEE vor, der am perfundierten isolierten Kaninchenherzen und am isolierten Vorhofpräparat unter dem Einfluß von Eserin, einem dem Prostigmin analogen Esteraseblocker, und sogar von Acetylcholin selbst, keine verstärkte Toxizität des Strophanthins sah. Es wurde hier sogar z.T. das G-Strophanthin in seiner Toxizität vermindert, was man auf die lokale reizbildungsfördernde Wirkung von Acetylcholin zurückführt. In ihren Versuchen mit aconitingeschädigten Tierherzen konnten auch GOING und BUSSE keinen Unterschied in der Wirkung an normalen und an vagotomierten Tieren feststellen und schließen die Bedeutung kardiokardialer Reflexe beim Zustandekommen der Strophanthinüberempfindlichkeit aus, obwohl dem Aconitin in einem anderen Sinne wichtige Bedeutung zukommen könnte, wie wir später noch sehen werden. 39)

Noch besser differenziert sind andere Versuche von WALTHER 40). Durch Vagusausschaltung ließ sich im EKG der gesetzmäßige Ablauf einer letalen Infusion von Digitalis nicht wesentlich beeinflussen. Doch konnte genau gezeigt werden, daß sich die ersten Stadien der Vergiftung, deren Auswirkung an der Reizbildung des Vorhofes und der Reizbildung im Knoten liegt, also irgendwie unter

Vaguseinfluß stehen, durch Vagusausschaltung etwas beeinflußt werden. Eine Beeinflussung des spezifischen Reizleitungsgewebes der Herzkammer liegt aber auch hier nicht vor. Allerdings muß hier betont werden, daß die Versuche mit Digitalis ausgeführt wurden.

Feststehen dürfte andererseits die Tatsache, daß ein unmittelbarer Einfluß auf die Reizbildung der Kammer durch Vagusfasern nicht möglich ist, denn die Herzkammer des Warmblüters wird entsprechend den anerkannten Vorstellungen von solchen nicht versorgt. 40)

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Ansicht mancher Kliniker, die die ausgesprochene Kontraindikation für Strophanthin bei der Angina pectoris vasomotorica auf eine Vaguswirkung von Strophanthin zurückführen. Es neigen hier nämlich nach EDENS die Kranzgefäße zu Spasmen auf nervöser Grundlage (Vaguswirkung) 42). Nach ZIMMERMANN kann es bei vasomotorisch überlagerten Fällen von Koronarsklerose mit Angina pectoris nach einer Reihe von erfolgreichen Strophanthinspritzen zu einem "eigenartigen Umschlagen der Wirkung" kommen. Diese plötzliche Unverträglichkeit von Strophanthin wird als Reaktion auf die vasomotorische Komponente gedeutet, die nach Entlastung der Koronarversorgung vorherrschend wird und gilt als gesteigerte Vaguserregbarkeit 28).

SCHÄFER beschreibt bei Angina pectoris gewisse Zustände, bei denen durch Strophanthin der Jarisch-Bezold-Reflex ausgelöst wird. Gleichzeitig beobachtet er eine subjektive Verschlechterung mit Bradycardie und Hypotonie. Er deutet dies als "pathologische Hyperreflexie des Myocards im Sinne der neurocirkulatorischen Dystonie" 43). Vielleicht passen die neuesten Versuche von GAFFNEY zu diesem Bild 44). Dieser führte an narkotisierten Hunden periphere Vagusreizung nach Bivagotomie durch. Es führten hier 20 - 40 /kg Strophanthin i.v. zu einer deutlichen Verstärkung der Bradycardie nach Vagusreizung, aber nur oberhalb einer Pulsfrequenz von 15/Min. Das Maximum der Glykosidwirkung trat nach 1 1/2 Stunden ein. Prüfte man die AV Überleitung mit der sogenannten kritischen Frequenz, d.h. mit der Frequenz bei der gerade einzelne Impulse bei Reizung des rechten Vorhofes nicht mehr übergeleitet werden, so konnte man beobachten, wie diese kritische Frequenz um 33 - 46 % gesenkt wurde.

Nach 10 - 20 /kg Strophanthin stieg die Senkung dieser kritischen Frequenz aber auf 56 - 66 % an. Als weiteres Ergebnis wurde nach 0,01 - 0,3 mg/kg Acetylcholin keine Bradycardie beobachtet. Gab man jedoch 30 Strophanthin, so führte schon 0,1 mg Acetylcholin zu einer deutlichen Abnahme der Herzfrequenz, in gleicher Weise wird durch Strophanthin die Verzögerung der AV Überleitung nach Acetylcholin verstärkt. Eine Hypoxie als Ursache der Vagussensibilisierung glauben die Autoren nicht annehmen zu können.

KOMBINATION ZWISCHEN THEOPHYLLINPRÄPARATEN UND STROPH.

Lange Diskussionen hat es um die kombinierte Injektion von Strophanthin mit Theophyllininderivaten gegeben. Es ging hier um die Frage, ob die koronarwirksame Komponente der Purine die Glykosidanreicherung im Myocard zeitlich und quantitativ so fördert, daß eine generelle Minderung der Dosis im Sinne eines Strophanthineinsparenden Effektes erforderlich wird, d.h. die Toxizität des Strophanthins würde bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Präparaten erhöht.

Man nahm nämlich an, daß die Menge und die Geschwindigkeit der Aufnahme von Glykosiden am Herzmuskel von dem Anteil der Koronardurchblutung vom gesamten Kreislauf abhänge 45). Wenn der Durchfluß der Koronararterien rund 10 % der Blutmenge beträgt, die vom linken Ventrikel ausgeworfen wird, so könnte man damit rechnen, daß bei einer Weiterstellung der Koronararterien dem Herzen eine größere Strophanthinmenge angeboten wird. Damit könnte sich die therapeutische Wirksamkeit, aber auch die Toxizität des Stroph. erhöhen.

Im Tierexperiment hatte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Strophanthin und dem stark coronar-dilatierenden Oxyaethyltheophyllin (Cordalin) gezeigt, daß der Herzstillstand schon durch die Hälfte der sonst nötigen Strophanthindosis hervorgerufen wurde 46). Auch andere Autoren wie WEESE, WIETHAUP und KOHN fanden bei ihren Versuchen, den Glykosideffekt durch Errechnung der Dosis letalis minimalis bei gleichzeitiger Verabfolgung von Purinen (Nitriten) und Stroph. quantitativ zu berechnen, eine deutliche Steigerung 47). LENDLE fand eine Erhöhung des Glykosideffekts nur bei gleichzeitiger Durchtrennung des Vagus, ohne diese Vagusausschaltung konnte er keine Beeinflussung feststellen. HILDEBRANDT glaubt, daß die Wirksamkeit des Strophanthins umso mehr steigt, je stärker sich die Koronarien erweitern. DÖRNER fand sogar, daß sich für das Oxyaethyltheophyllin und das Papaverin eine deutliche Abhängigkeit der verbrauchten Dosis letalis minimalis (G-Strophanthin) von der Zunahme der Koronardurchblutung ergibt 48). Eine praktische Bedeutung für die Klinik könnte aber hierbei die Feststellung haben, daß bei diesen Ergebnissen die Durchblutungssteigerung mindestens 20 - 25 % betragen müßte. Dies war nämlich die untere Grenze von der ab Verkürzungen der Versuchsdauer zu erwarten war. Es ist natürlich wichtig, daß bei diesen Versuchen als coronarerweiternde Pharmaka nur solche Substanzen zur Verwendung kommen, die in notwendiger Dosierung selbst nicht toxisch wirken, oder sogar einen synergistischen Einfluß auf die Strophanthinwirkung ausüben. Diese Forderung scheint das Theophyllin selbst und seine anderen Derivate, sowie das Papavarin nach DÖRNER zu erfüllen. Indessen wurde aber von MC MICHAEL am Beispiel des Aminophyllins die kardiotonische Wirkung der Purinkörper besonders eindrucksvoll demonstriert 49). Schon in diesem Zusammenhang muß auf die Diuresewirkung von Theophyllin und davon abhängend auf die Kaliumverarmung hingewiesen werden.

Inwieweit allerdings diese Tierversuche auf die Verhältnisse beim Menschen angewandt werden dürfen ist nicht so ohne weiteres festzustellen. Auch handelte

es sich hier wieder um nicht geschädigte Herzen, um Herzen ohne veränderten Stoffwechsel. Damit aber haben wir es in der Klinik zu tun. GERSTLAUER schließt zwar aus seinem klinischen Erfahrungen bei der Behandlung herzkranker Patienten mit Glykosiden auf eine unterstützende Eigenschaft der Nitrite auf die Glykosidwirkung 50), und J. BRUGSCH soll an seiner Klinik die kombinierte Injektion von Strophanthin und Theophyllinderivate verboten haben 51), doch reichen die bisherigen klinischen Mitteilungen noch nicht aus, um zu einem gültigen Urteil zu kommen.

Einer der Gründe, weshalb sich die Strophanthin-Theophyllin-Mischspritze weitgehend durchgesetzt habe, sei auch die Tatsache, daß das Strophanthin direkt im Anschluß an die Injektion die Koronardurchblutung herabsetze 35). Man leitete dies aus Versuchen am Herz-Lungen-Präparat ab, wo nach einer angemessenen Strophanthindosierung eine Einschränkung der koronaren Durchblutung auftrat. Diese wird aber von RÜHL als günstiger Anpassungsvorgang und nicht als eine direkte, aktive Coronargefäßverengerung aufgefaßt. Beim Menschen konnte BING mit Herzkatheterismus keine signifikante Wirkung von K-Strophanthin auf den Widerstand der Koronargefäße feststellen 52). Dies bedeutet, daß es keine direkte Wirkung auf die Koronargefäße hat.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE VERSUCHSERGEBNISSE

Auch aus pathologisch-anatomischen Versuchsergebnissen hatte man auf koronare Durchblutungsstörungen als Folge der toxischen Strophanthinwirkung geschlossen. BÜCHNER 53) fand 1934 an 40 toten Katzen, die mit Digitaloiden (Digitoxin und Strophanthin) vergiftet worden waren, Herde von frischen Nekrosen der Herzmuskelfasern, die (nach Erfahrung) 1 - 2 Tage vor dem Tode entwickelt worden waren. Lag die Entwicklung längere Zeit zurück, so war der nekrotische Herzmuskel durch ein locker gefügtes Fibroblastengewebe ersetzt. Die Bilder ähnelten denen bei der menschlichen Angina pectoris d.h., die histologischen Befunde glichen mit der Lokalisation der nekrosen den Prädilektionsstellen der anoxämischen Herzschädigung, indem sie die beiden Papillarmuskeln des li. Ventrikels und allgemein die subendocardialen Schichten des linken Ventrikels deutlich bevorzugten.

Zum gleichen Ergebnis kam dann auch LENDLE 54). Er behandelte Katzen mit Dosen von 0,007 mg Digitoxin pro kg bis zum Auftreten kumulativer Nachwirkungen und vergiftete anschließend mit G-Stroph. Am Herzen dieser Tiere waren morphologisch einzelne subendocardiale terminale Blutungen im Bereich der linken Kammer nachzuweisen.

Der zugrunde liegende Mechanismus für die Nekrosen wurde nach BÜCHNER als Folge einer insuffizienten Koronardurchblutung und die Blutungen als Erstickungsblutungen infolge von Koronarspasmen gedeutet. Das würde also bedeuten, daß die histopathologischen Veränderungen des Herzmuskels nach Vergiftung mit Strophanthin und jene, die sich im Verlauf einer Koronardurchblutungs-

störung entwickelt haben, hier übereinstimmende Gewebsbilder zeigen. Der Tod der Tiere wird hier mit dem akuten Diphterietod verglichen. Man weiß, daß diese Nekrosen bzw. Narben, die bei der Diphterie nicht selten an der gleichen Stelle beobachtet werden, das Gesamtherz sehr gefährden und der so veränderte Herzmuskel bei jeder stärkeren, plötzlichen Mehrarbeit in Gefahr ist zu versagen.

BÜCHNER folgert also, "daß ein so geschädigtes Katzenherz nach Strophanthinvergiftung bei geringerer Dosis zum Stillstand kommt, als ein nicht geschädigtes". Nicht diskutiert wird die Möglichkeit einer dadurch vorausgegangenen Stoffwechselstörung und es fällt die allzu morphologische Betrachtungsweise auf. Weiterhin besteht andererseits auch die allgemeine Auffassung, daß eine Herzmuskelschädigung durch irgendwelche veränderte Stoffwechselbedingungen die Entwicklung von Reizbildungsstörungen begünstigt, und wie später gezeigt wird, kann man das Ganze auch im Zeichen einer Kaliumstoffwechselstörung sehen.

SAUERSTOFFVERBRAUCH DES HERZMUSKELS UND KORONARDURCHBLUTUNG BEI STROPHANTHININJEKTION.

Aus all diesen Ergebnissen wurde dann auch der Schluß gezogen, daß durch Strophanthin ein Mißverhältnis zwischen Blutangebot und Blutbedarf herbeigeführt werde. Dies, zusammen mit den Befunden am Herz-Lungen-Präparat, wo Stroph. eine erhöhte Wirkung auf den O_2-Verbrauch des Herzens hatte, hätte vielleicht auch eine Erklärung für die klinisch beobachtete Überempfindlichkeit bei einigen Herzkrankheiten sein können. So z.B. für die trockene Herzschwäche 55), dem Altersherz, der luetischen Aorteninsuffizienz, dem Altersherz das durch Koronarsklerose ohne Hochdruck geschädigt ist, den postdiphterischen Myocarderkrankungen, der bakteriellen Endocarditis und dem malignen Hochdruck 56). Es handelt sich hierbei nämlich um Herzaffektionen, bei denen das Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffzufuhr im Vordergrund steht, bzw. es besteht hier eine energetische Insuffizienz mit verminderter Koronarreserve 57).

Mit der Koronarsinus-Katheterisierung beim Menschen konnte jedoch BING zeigen, daß Stroph. weder am Gesunden, noch Herzinsuffizienten den Koronardurchstrom noch den oxydativen Stoffwechsel änderte. Auch hatte Strophanthin im Gegensatz zum Herz-Lungen-Präparat keine Wirkung auf den O_2-Verbrauch des insuffizienten Herzen 58).

Die Güte der Blutversorgung des Herzmuskels und die koronare O_2-Utilisation wird also durch mäßig toxische Glykosiddosen nicht verändert. Der plötzliche Herztod während der Glykosidbehandlung beim Menschen, kann also nicht auf einer Verschlechterung der Kranzgefäßdurchblutung beruhen. Die örtlichen Muskelschädigungen nach Strophanthinvergiftung stehen auch nach KROETZ 62) in keinerlei Beziehung zu einer Verschlechterung der Koronardurchblutung. Sie seien Folgen des Wirkungsrestes der Glykoside im Herzmuskel selbst.

Die beobachteten Nekrosen als Ausdruck einer unmittelbaren Giftwirkung des Strophanthins auf den Herzmuskel anzusehen, diskutierte bereits BÜCHNER. Auch LINDNER hat 1939 das postulierte Mißverhältnis zwischen Blutangebot und Blutbedarf in Zweifel gezogen und an die Möglichkeit einer primären Stoffwechselstörung der Herzmuskelzelle gedacht 59). Dies wäre, bei diesen massiv toxischen Dosen die verwendet wurden, auch erklärlich. Auch neue experimentelle Arbeiten lassen diesen Schluß zu. LINDNER 60) sah bei Winterfröschen die durch Strophanthin vergiftet worden waren, deren Herzkammer etwa 30 Minuten nach Injektion von 0,03 mg Strophanthin in den dorsalen Lymphsack, bei Weiterschlagen der Vorhöfe zum Stillstand kam, bereits nach dieser kurzen Zeit elektronenmikroskopisch sichtbare Veränderungen in den Herzmuskelfasern, den zugehörigen Zellkernen und in verschiedenen Endocardzellen. Die Veränderungen bestehen teilweise in einer Abhebung des Sarkolemna, einer Schwellung und Verklumpung der Mitochondrien (Sarkosomen), einer Vakuolisierung des Zytoplasmas und einer Zellkernschwellung. Außer der Schwellung zeigen die Mitochondrien noch weitere Einzelheiten in Form eines Zerfalls der Innenmembranen und einer Auflösung der Matrix und der dunklen Granula. Zu den Defekten der Mitochondrien tritt nach vollständigem Herzstillstand der Versuchstiere noch eine Vakuolisierung des Zytoplasmas. An digitoxinvergifteten Meerschweinchen (0,2 - 0,6 mg Digitoxin) wurden ähnliche, wenngleich weniger stark ausgeprägte Erscheinungen, wie an den strophanthinvergifteten Froschherzen nachgewiesen.

Die schwersten Schäden bei der akuten Strophanthinvergiftung wurden also an den Mitochondrien der Herzmuskelzelle beobachtet. Es ist klar, daß ihre Zerstörung schwerwiegende Folgen für die entsprechende Zelle nach sich zieht, da in den Sarkosomen die Fermente des Dehydrogenasesystems, des Zitronensäurezyklus und der oxydativen Phosphorylierung wirken.

Diese Strophanthinwirkung bei den Tieren wurde, wie schon hervorgehoben, durch einen Exzess an Digitaloiden hervorgerufen 61); beim Menschen wurden bis jetzt auf jeden Fall keine mophologischen Veränderungen gefunden.

Bei Untersuchungen zur Lokalisierung der positiven Glykosidwirkung kamen auch amerikanische Autoren durch Gegenüberstellung der Wirkung am ganzen Herzen, am isolierten Herzmuskel, Herzmuskelfibrille und an Herzschnitten einerseits und der Wirkungslosigkeit der Digitaloide an Mitochondrien, kontraktilen Proteinen und an Homogenaten von Herzmuskeln andererseits, zu der Feststellung, daß die Wirkung der Herzglykoside irgendwie strukturgebunden ist, auf jeden Fall aber kein direkter Effekt auf die Oxydationsenzyme der Mitochondrien besteht 63).

GEZIELTE TIERVERSUCHE DURCH SCHÄDIGUNG MIT ACONITIN.

Lange Zeit war man bemüht, durch experimentelle Schädigung der Tierherzen, die Strophanthinüberempfindlichkeit schwer geschädigter Herzen in der Klinik mit den Ergebnissen an Tierversuchen in Beziehung setzen zu können, da die Überempfindlichkeit ja besonders bei schwer geschädigten Herzen zu befürchten ist. GOING und BUSSE 64) fanden nun eine Überempfindlichkeit gegen G-Strophanthin und K-Strophanthinidin nachdem sie Meerschweinchen und Katzen mit Aconitin bis zur Entstehung von ventrikulären Extrasystolen vorbehandelten und das Glykosid nach einer Wartezeit bis zur Wiederherstellung einer supraventrikulären Reizbildung injizierten. Es traten hier 10 - 20 sec. nach Injektion sehr niedriger Dosen (ab 2 % der Dosis letalis minimalis) frequente ventrikuläre Extrasystolen auf, die nach maximal 4 Minuten wieder abklangen. Diese Überempfindlichkeit hielt etwa 4 Stunden an. Mit Digitoxin ließ sich eine Steigerung der tertiären Reizbildungszentren nicht erreichen. Zum gleichen Ergebnis kamen die Autoren am isolierten Froschherzen nach Staub. Nach Aconitinvorbehandlung konnte wohl eine Frequenzsteigerung durch Strophanthin, nicht aber durch Digitoxin hervorgerufen werden.

Worin kann nun diese pathologische Funktionsbereitschaft nach abgeklungener Aconitinwirkung liegen, und können wir hieraus irgendwelche Schlüsse zur Wirkungsweise des Strophanthins ziehen?

Ausgehend von der klinischen Beobachtung, die eine Überempfindlichkeit gegen Digitalis unter tachycarden Bedingungen wahrscheinlich macht, erzeugten GOING und BUSSE 64) an Meerschweinchen Aconitintachykardien und fanden, daß die meisten Tiere selbst nach untertherapeutischen G-Strophanthingaben innerhalb weniger Minuten an Kammerflimmern starben. Eine Ursache für diese Wirkung glaubten GOING und BUSSE in der Möglichkeit zu sehen, daß ein Herz, welches längere Zeit unter tachysystolischen Bedingungen arbeitet, hypoxämische Schädigungen erleidet, vielleicht infolge einer relativen Coronarinsuffizienz, wodurch es auch zu Störungen des intermediären Stoffwechsels kommen könnte. Wir hätten also hier wieder die oft vertretene Ansicht, daß nach Hyposie am Herzmuskel Bedingungen entstehen, die an sich schon zu ventrikulären Extrasystolen disponieren, für die Strophanthinwirkung aber zusätzlich sensibilisieren.

Eine andere Erklärung für die Strophanthinsensibilisierung nach Aconitin beruht auf der Annahme, daß nach einem abgeklungenen pathologischen Reizbildungsvorgang (welcher ja hier durch die ventrikulären Extrasystolen nach Aconitin vorliegt) längere Zeit eine Bereitschaft zu erneuter ventrikulärer Rhythmusstörung im Sinne einer Sensibilisierung besteht, d. h. es liegt eine Phase übernormaler Erregbarkeit vor. Man verweist hier auf die Feststellung SEEGERS, der im EKG zugleich mit dieser Erscheinung negative Nachpotentiale fand und auf die von ROTHSCHUH erwähnte Bedeutung dieser negativen Nachpotentiale für das Entstehen von Extrasystolen 65).

Die beste Erklärung für die übernormale Erregbarkeit unter Aconitinwirkung scheint man aber bei der Betrachtung des Aconitins als "Kaliumsensibilisator" 66) zu finden, d.h. die Ursache der Überempfindlichkeit wäre in einer durch Aconitin beeinflußten Kaliumstoffwechselstörung im Herzen zu suchen, zumal man heute weiß, daß schon bei normalem Kammerflimmern K^+ aus der Zelle austreten. (Genauere Zusammenhänge werden noch später besprochen).

DIE IONENVERHÄLTNISSE UND DIE BIOCHEMIE DER HERZMUSKELZELLE UNTER STROPHANTHINEINWIRKUNG.

Die Bedeutung der Ionenverhältnisse für die Herztätigkeit und die Einwirkung des Strophanthins auf die Verschiebung dieser Verhältnisse ist Gegenstand vieler Untersuchungen.

Bis heute ist noch ungelöst, warum Strophanthin bei Herzinsuffizienz wirksam ist und in welcher Art und Weise diese "Unordnung" durch Strophanthin gebessert wird. Beim Studium der kontraktilen Elemente der Muskeln kann man zu Vermutungen über die biochemische Seite des Glykosideinflusses kommen.

Nach SZENT-GYÖRGYI 67) besteht das kontraktile System der Muskeln aus Myosin und Actin. Diese zwei Proteine werden durch kolloidale Kräfte angezogen, durch eine Atmosphäre von Kaliumionen jedoch auseinandergehalten. Die Zellmembran wird durch den Erregungsvorgang depolarisiert und wird dadurch für Kationen durchlässig. Dies erlaubt ein Auswandern der K^+ und die Diffusion erfolgt entlang dem Gradienten ihrer Ionenkonzentration. Der Mangel an Kalium in der Zelle führt die Vereinigung der beiden Proteine herbei. Daran schließt sich dann die Phase der Energieproduktion und die Phase, in der die verfügbare Energie in mechanische Arbeit verwertet wird. Digitaloide sollen nun in irgendeiner Weise auf die intrazelluläre Kaliumkonzentration einwirken. Die Untersuchungen von SZENT-GYÖRGYI führten zu dem Ergebnis, daß die optimale Kontraktion des Actomyosins an eine bestimmte Kaliumkonzentration geknüpft ist und eine Verschlechterung erfährt, wenn diese überschritten wird. Die therapeutische Wirkung der Glykoside würde danach darin bestehen, eine für die Kontraktion des Actomyosins ungünstige Kaliumkonzentration durch Hemmung des Kaliumeintrittes während der Erholungsphase zu verhindern oder zu beseitigen 68).

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN KALIUM UND STROPHANTHIN.

Es taucht also die Frage auf, ob für die Stroph.-empfindlichkeit intracardiale Kaliumverschiebungen verantwortlich zu machen sind. Dazu suchte man in tierexperimentellen Untersuchungen den Einfluß der Glykoside auf die Ionenverschiebungen zu präzisieren. Normalerweise überwiegt intrazellulär die Kaliumkonzentration während extrazellulär die Natriumkonzentration das Übergewicht hat.

Strophanthin hemmt nun nach allgemeiner Auffassung den Wiedereintritt von

Kalium in der Erholung und führt zur Ionengehaltverarmung der Zelle. Inwieweit allerdings die Diskrepanz zwischen massiv toxischen und therapeutischen Dosen zu beurteilen ist, kann nicht genauer gesagt werden.

Die kontraktile Substanz ist gegenüber Veränderungen des absoluten Ionengehaltes empfindlicher, als gegenüber der Ionenkonzentration 69). Fällt der innere Ionengehalt sehr stark ab, dann entsteht eine Kontraktur. Diese Kontraktur kann durch Erniedrigung oder Erhöhung der äußeren Kaliumkonzentration gehemmt oder beschleunigt werden. Nach Ansicht von HAIJDU besteht zwischen innerem Ionengehalt und Membranpotential eine lineare Beziehung, d.h., je mehr der innere Ionengehalt sinkt, um so höher muß das Membranpotential sein, um eine Kontraktur zu verhüten.

In zehnfach höherer Konzentration erzeugt Strophanthin eine Kontraktur des Herzmuskels, wie in Tierversuchen gezeigt wurde, und der Herzmuskel verliert dabei laufend K^+. Kurz zusammengefaßt glaubt man, daß Strophanthin in pharmakologisch wirksamer Konzentration die Kaliumpermeabilität der Membran der Herzmuskelzelle nach beiden Richtungen hemmt.

Für die Höhe des Membranpotentials scheint die Steilheit des K^+-Gradienten innerhalb der Membran entscheidend zu sein. Wie kompliziert nun die Membranverhältnisse liegen, sieht man, wenn man der Vorstellung nachgeht, daß in die äußeren Schichten der ruhenden Membran Natriumionen adsorptiv eingelagert sind. Die K^+-Ionen depolarisieren daher nicht durch ihre bloße Anwesenheit im Extrazellulärraum, sondern durch adsorptive Verdrängung von NA^+ aus der Membranoberfläche 115). Ca^{++}-Ionen scheinen dagegen eine Stabilisierung der Ruhestruktur der Membran zu bewirken und eine Verdrängung von Na^+ durch K^+ zu erschweren. Umgekehrt wird nach allgemeiner Auffassung die Membran durch Ca^{++}-Entionisierung "labilisiert". Eine Entladung des Ruhepotentials oder Depolarisation durch Steigerung der Kationendurchlässigkeit der Membran ist von einigen Stoffen bekannt, z.B. von Cholin, Nicotin, Veratrin, interessanterweise auch Acetylcholin. Ähnliche Angriffspunkte besitzen auch Coffein, Chloroform, Avertin, Chinin und Milchsäure, wenn auch durch diese Substanzen die Anionenpermeabilität erheblich gesteigert wird.

DIE ZELLMEMBRAN UNTER DEM EINFLUSS VON STROPHANTHIN.

Die Glykoside wirken also offenbar auf Membranen, indem sie die Ionenbewegungen regulieren. Man nimmt an, daß sie zu ganz bestimmten Membranorten, wo sie Einfluß auf die Bildung des Membranpotentials gewinnen, eine besondere Affinität haben, da von HAIJDU berechnet wurde, daß wirksame Dosen von Digitoxin z.B. nur etwa 5 % der Oberfläche der Herzfibrillen bedecken 70). Es ist auch möglich, daß Strophanthin die Ionenflüsse von Kalium hemmt, indem es Überträgerstellen blockiert 110), 101). Veränderungen der Membranlabilität unter Strophanthin wurden in Versuchen an Erythrocyten und Skeletmuskel festgestellt.

Eine direkte Beeinflussung der Membranpolarisation leiten auch GOING und BUSSE 44), im Zusammenhang mit ihren Versuchen der Strophanthinsensibilisierung durch Aconitin, aus dem sehr schnellen Wirkungseintritt ab. Der Effekt der Steigerung der Reizbildung tertiärer Zentren nach Strophanthineinwirkung tritt hier als Sofortreaktion auf und klingt kurzfristig wieder ab, fällt also mit der normalerweise langsamer eintretenden therapeutischen Strophanthinwirkung am Herzmuskel seitlich nicht zusammen. TRAUTWEIN scheint eine solche Beeinflussung innerhalb von 2 - 3 sec. als Reaktion auf die Injektion von 1/8 mg Strophanthin nachgewiesen zu haben 71). Durch Chinidinvergiftung des Herzens hatte er eine künstliche Insuffizienz geschaffen und an einzelnen Muskelfasern in situ einen verbreiterten Differentialaktionsstrom gesehen. Dieser wurde nun durch Strophanthin schlagartig im Sinne der Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit durch Änderung der Membranpolarisation beeinflußt.

Eigenartig schien die Beobachtung zu sein, daß KCl nach abgeklungener Aconitinwirkung auf die tertiäre Reizbildung ebensolche Effekte entfaltet, wie Stroph. 64). Auch KÜHNS konnte bei experimenteller Erhöhung der extrazellulären K-Konzentration im Hundeherzen durch Kaliumphosphat-Infusionen Extrasystolen und ventrikuläre Eigenrhythmen beobachten 72). Diese Reaktion gegenüber Kaliumionen war aber in den Versuchen an einem plötzlichen Anstieg ihrer Blutkonzentration gebunden, d.h., man glaubt die Ursache in der schnellen Verminderung des cardialen Konzentrationsgefälles für Kalium suchen zu dürfen. Dies scheint auch eine Deutung für die Aconitinsensibilisierung zuzulassen, auch wenn man über Aconitin als "Kaliumsensibilisator" noch wenig sagen kann. Es könnte nämlich die "kaliumartige" Strophanthinwirkung im Stadium der Sensibilisierung auf einer akuten Kaliumfreisetzung beruhen 64). Nach KÜHNS wäre damit ihre Kurzfristigkeit an die Wiederherstellung eines neuen Gleichgewichts zwischen intra- und extrazellulärem Kalium geknüpft. Diese Vorgänge sind nach BUSSE und GOING durch eine Erniedrigung der Schwelle für Kaliumwirkung sichtbar gemacht. Zeitlich decken sie sich mit der ersten Phase der Glykosidbindung. Diese erste Phase der Bindung ist nach FISCHER die Membranphase, die höchstens einige Sekunden dauert und sofort nach Kontakt mit Digitaloiden eintritt 73). Sie wird als Grenzflächenvorgang physikalisch-chemischer Art im Sinne einer Absorption oder einer Diffusion durch die Grenzmembran gedeutet. Wenn Strophanthin die Membranpolarisation irgendwie beeinflusst, könnte die Sensibilisierung für das Strophanthin nach Aconitinvorbehandlung in einer Erhöhung der Membranlabilität durch Aconitin liegen, wodurch Depolarisierungsvorgänge begünstigt würden 64).

UNTERSCHIED ZWISCHEN STROPHANTHIN UND DIGITALIS IN ABHÄNGIGKEIT VOM AKTUELLEN K-SPIEGEL.

Wie können wir die Unterschiede in der Wirkungsweise von Digitoxin und Strophanthin nach Aconitinvorbehandlung erklären? Digitoxin erzeugt bei Meerschweinchen und Katze in zu Strophanthin äquivalenter Dosis keine ventrikulären

Rhythmen. Dieselben Unterschiede zeigen auch die Versuche an Froschherzen. 64) Wir haben schon betont, daß die tertiäre Reizbildung von Kalium an einem plötzlichen Anstieg ihrer Blutkonzentration gebunden ist. O'BRIEN beobachtete, wie i.v. Injektion von Adrenalin nach Digitalisierung heterotope Reizbildungen parallel zum Anstieg des Kaliumspiegels im Blut entstehen ließ 74). Auch Digitoxin und Strophanthin rufen im Blut eine Erhöhung des K-Spiegels hervor 74), 75). Digitoxin erzeugt aber in entsprechender Dosis keine Heterotopie. Dies würde den Schluß zulassen, daß die toxische Wirkung des Strophanthins auf die Geschwindigkeit der Glykosidwirkung bzw. die Steilheit des Kaliumanstiegs im Plasma zurückzuführen sei 64)!

Wir hätten damit also gleichzeitig eine Erklärung für die Forderung, die Strophanthininjektion langsam zu geben, vorausgesetzt, daß unsere Annahme der akuten Kaliumfreisetzung durch Strophanthin oder seine akute Beeinflussung des Membranpotentials im Zusammenhang mit dem Kaliumwirkspiegel stimmt.

THERAPEUTISCHE UND TOXISCHE STROPHANTHINWIRKUNG IN BEZIEHUNG ZUM KALIUM DER HERZMUSKELZELLE.

Der Synergismus zwischen Kalium und Strophanthin auf die Erregung des Herzmuskels ist nun sehr Konzentrations- und Dosenabhängig. Über die Wirkung therapeutischer Dosen von Strophanthin auf die intrazelluläre K-Konzentration bestand früher keine Übereinstimmung. REITER hat vor kurzem am Herzmuskelstreifen von Ratten nachgewiesen, daß durch die therapeutische Strophanthinwirkung die K-Verschiebungen gehemmt werden, und daß es hierbei zu keiner Abnahme intracellulärer Kaliumkonzentration kommt. Eine intrazelluläre Abnahme von Kalium und Zunahme von Natrium tritt erst nach toxischen Dosen auf, die zu Kontraktur führen 76). VICK 77) kam am isolierten Meerschweinchenherz zu dem Ergebnis, daß G-Strophanthin am Herzen Kaliumverlust bewirke. Nach hohen Dosen G-Strophanthin kam es zur Kontraktur. Es erfolgte bei erhöhter Frequenz Kaliumverlust im Herzen, bei langsamer Kaliumaufnahme. Nun soll während des langsamen Herzschlages der Kaliumverlust durch G-Strophanthin infolge Verringerung des Kaliumeinflusses erfolgen, höhere Dosen dagegen sollen eine Steigerung des Kaliumeinflusses bewirken. Die Kontraktur, die auf den Kaliumverlust erfolgte, war in diesen Tierversuchen bleibend.

Bei der normalen Muskelkontraktion tritt also K^+ aus dem Faserinneren aus 116). Mit wachsender Verkürzung nimmt auch das Ausmaß der Kaliumionenaustritte zu, wie man an Skelettmuskeln durch Einwirkung von Avertin, Wärme und Chloroform darstellen konnte und wie für uns höchst interessant auch für Milchsäure und Coffein nachgewiesen werden konnte. Interessant deshalb, weil ja die Milchsäure im Stoffwechsel der Herzmuskulatur eine große Rolle spielt und auch deshalb eine der Erklärungen für die besonderen Verhältnisse an der Herzmuskelzelle bieten könnte.

Darüber hinaus aber konnte direkt festgestellt werden, daß Strophanthin -

ebenso wie Digitalisglykoside in toxischen Dosierungsbereichen Kaliumaustritte verursachen. Man könnte also allein schon in dieser Richtung die irreversible Kontraktur des Froschherzens durch Injektion toxischer Strophanthindosen und dem dadurch folgenden K^+-Austritt aus der Herzmuskelzelle erklären.

Wir erinnern uns jetzt auch an die Versuche von GOING und BUSSE eine Erklärung für den Todesfall nach Prostigmin und Strophanthininjektion zu suchen und an die nachfolgenden Versuche über die Vagusausschaltung und evtl. Esteraseblokkierung eine Lösung zu finden oder die Erhöhung der Toxizität bei Vorbehandlung mit Acetylcholin zu prüfen.

Wenn man jetzt findet, daß unter Einfluß von Acetylcholin, von Veratrin und Eserin am Warmblütermuskel K^+ freigesetzt wird, daß Eserin an der durchströmten Hinterextremität der Katze die durch Acetylcholin mobilisierte K^+-Menge auf ein Vielfaches der Norm steigert, so kann man doch an eine gegenseitige Beeinflussung, Wirkung und Toxizitätssteigerung zwischen Acetylcholin und Strophanthin über das System der Kaliummobilisation glauben und fände wieder eine Stütze für unsere Theorie der Abhängigkeit der Toxizität des Strophanthin und damit dem Herzversagen von dem aktuellen Kaliumwirkspiegel in der Herzmuskelzelle.

Interessant sind die Versuche von KÜHNS an Tauben 78) über das Verhalten der Elektrolytkonzentration im intra- und extrazellulären Raum des Herzmuskels und im Plasma. Bei normal kaliumhaltigem Futter führen therapeutische Digitoxindosen am Herzmuskel zu geringgradiger Na-Einwanderung bei Kaliumverlust der Zellen. Ein exzessiver Austritt des Zellkaliums und Na-Einwanderung tritt bei akuter toxischer Digitaliszufuhr auf. Gleichzeitig kommt es zu gehäufter Extrasystole. Bei K-Mangel des Organismus kommt es zu einer Verminderung der extra- und intrazellulären K-Konzentration im Herzmuskel und zur Na-Einwanderung. Chronische therapeutische Digitaliszufuhr bei K-Mangel vermindert den bereits reduzierten Bestand an Zellkalium im Herzen noch weiter und führt zu vermehrter Na-Aufnahme der Zellen. Bei K-Mangel treten Toxizitätserscheinungen gegenüber Digitalis früher in Erscheinung als bei normal kaliumernährten Tieren. Die Na-Verschiebungen sollen durch passive Na-Einwanderung in die Muskelzelle als Ersatz für nicht rückresorbiertes Kalium eintreten 79). Auch am Frosch-Ventrikel-Präparat beobachtete WILBRANDT 80) durch Kaliummangel eine verstärkte Strophanthinwirkung, durch Kaliumüberschuß eine abgeschwächte. Kaliummangel konnte hier selbst Strophanthinähnliche Wirkungen auslösen. Dies stimmt mit dem Ergebnis von SZENT-GYÖRGYI überein, der am gleichen Präparat ebenfalls gleichgerichtete Wirkung von Herzglykosiden und kaliumarmen Lösungen fand.

Eine gute Erklärungsmöglichkeit für alle diese Vorgänge scheint uns die Gleichung von HODGKIN 102) zu ergeben. Danach ist nämlich das Ruhepotential im wesentlichen ein Kaliumpotential E_K.

Bei Änderung der Kaliumaußenkonzentration (K_a) folgt es der Gleichung

$$(1) \qquad E_K = \frac{R\,T}{F} \ln \frac{K_i}{K_a}$$

Diese Gleichung beschreibt also ein Membranpotential für passiven und unabhängigen Austausch von Ionen. Entfernt sich das Membranpotential E von E_K müssen Ströme fließen.

(2) $$\frac{\text{Kaliumeinstrom}}{\text{Kaliumausstrom}} = \frac{\exp.\ (E - E_K)\ F}{RT}$$

Wenden wir dies auf die Versuchsergebnisse von DUDEL und TRAUTWEIN an 103), die durch elektrophysiologische Messungen am Papillarmuskel und Purkinje-Faden fanden, daß in der 1. Phase der Strophanthinvergiftung am Purkinje-Faden der Membranwiderstand auf das Doppelte anstieg. Nach der Gleichung bedeutet dies eine Hemmung des K-Flusses auf etwa die Hälfte. Zum Bild der extremen Vergiftung, dem schließlich stehenden Purkinje-Faden, gehört der Abfall des Membranwiderstandes auf etwa die Hälfte, was auf eine Erhöhung des K-Flusses zurückzuführen sei. DUDEL und TRAUTWEIN nehmen an, daß die Ursache für den erhöhten K-Fluß allein schon in dem hierbei beobachteten niedrigen Ruhepotential von 35 bis 40 mV liegen könnte, denn nach Gleichung (2) erhöht sich ja auch der Kaliumausstrom bei kleinem Potential E. Die bei diesen Versuchen in den ersten Minuten der Strophanthinapplikation beobachteten Verlängerungen des Aktionspotentials am Papillarmuskel und Purkinje-Faden scheint nach ihnen in einer Hemmung des K-Ionenflusses zu liegen. Nach WILDE 104) kommt die Repolarisation durch einen K-Ausstrom zustande. Wird nun die K-Leitfähigkeit verringert, so muß die Repolarisation verlangsamt ablaufen. Interessant scheint die darauf aufbauende Theorie von DUDEL und TRAUTWEIN zu sein, daß für die von den Digitaloiden bekannte Verlangsamung der Spontanfrequenz und der Erregungsleitung möglicherweise damit entsprechend die Hemmung des Na-Ionenflusses verantwortlich zu machen sei. Besondere Bedeutung dürfte aber der aus Versuchsergebnissen gezogenen Folgerung von DUDEL und TRAUTWEIN 103) beizumessen sein, daß die Strophanthinintoxikation am Purkinje-Faden früh und stark an der Erregung anzugreifen scheint, d.h. es könnte sich vielleicht am Kapillarmuskel eine Zunahme der K-Leitfähigkeit und ein Plateauverlust entwickeln, bevor die Höhe des Aktions- und Ruhepotentials stärker reduziert ist. Sie sahen nämlich am Purkinje-Faden bei der Strophanthinvergiftung eine sehr empfindliche Reaktion des Aktionspotentials auf Verkleinerung des Na-Einstroms in der Erregung. Die hier beobachtete unzureichende Steigerung der Na-Permeabilität in der Erregung scheint sich auf die Größe der Aktionspotentiale so auszuwirken, daß diese nicht mehr größer als 40 mV werden könnten. Setzten sie die Na-Außenkonzentration auf die Hälfte herab, so fanden sie am Purkinje-Faden ebenfalls nur sehr kleine, träge Aktionspotentiale, während das Aktionspotential des Kapillarmuskels sich nicht grob änderte.

Mit der Gleichung von HODGKIN scheinen wir eine Erklärungsmöglichkeit für viele frühere Versuchsergebnisse in der Hand zu haben. Gehen wir von der Beobachtung vieler Autoren aus, daß toxische Stroph. -dosen eine intrazelluläre K-Freisetzung bewirken 76), 105), 106), 107), 108), oder daß es bei K-Mangel des

Organismus, oder durch chronische therapeutische Digitaliszufuhr zu einer weiteren Reduzierung der intrazellulären K-Konzentration kommt 78), so muß nach der Gleichung

$$E_K = \frac{R\,T}{F} \ln \frac{K_i}{K_a} \quad \text{oder} \quad \frac{\text{Kaliumeinstrom}}{\text{Kaliumausstrom}} = \frac{(E - EK)\,F}{RT}$$

der Membranwiderstand, das Membranpotential abfallen, d.h. aber, es sind schon in der Ruhe Ionenflüsse vorhanden. Nehmen wir die Beobachtung 54), 72) der erhöhten Strophanthinintoxizität bei akutem Anstieg der Blutkonzentration für K (K_a), so sehen wir nach der Gleichung, daß bei äußerem K-Anstieg wieder das Membranpotential absinkt, d.h. die Sensibilisierung könnte tatsächlich in der schnellen Verminderung des kardialen Konzentrationsgefälles für Kalium zu suchen sein und würde evt. solange anhalten können, bis ein neues Gleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärer K-Konzentration hergestellt wäre.

Allerdings dürften auch hier die Verhältnisse nicht ganz so einfach liegen. Nach der Formel von HODGKIN wird die Höhe des Membranpotentials durch den Logarithmus K_i/K_a bestimmt. Eine Herstellung der normalen Steilheit des Gradienten K_i/K_a dürfte bei Störung des Zellstoffwechsels ersten durch Erhöhung von K_i, durch Senkung von K_a oder durch Kombination beider Möglichkeiten erfolgen. Vielfache Versuche zeigen eine Restitution von K_i nach vorausgegangenen K^+-Verlusten und offenbar unterliegt auch K_a der Kontrolle durch den Zellstoffwechsel, da eine aktive K^+-Aufnahme in das Zellinnere bei erhöhtem K_a erwiesen ist. Der Zellstoffwechsel versucht also auch bei einem Anstieg von K_a die Steilheit des K^+-Gradienten - und damit das Membranpotential - gegen die Störungen zu verteidigen. Wie schon früher beschrieben dürfte aber hier wiederum eine entscheidende Rolle die Tatsache spielen, daß der für die Höhe des Potentials entscheidende Wert von K_a wahrscheinlich nicht mit der K^+-Konzentration im Extrazellulärraum, sondern mit der K^+-Konzentration in den obersten Schichten der Membran identisch ist.

Sogar die Sensibilisierung von Aconitin für Stroph. könnten wir erklären, wenn Aconitin als "Kaliumsensibiliator" 66) über eine akute Kaliumfreisetzung wirken würde, oder wenn es die Membranpolarisation herabsetzt, denn bei beiden Erklärungsmöglichkeiten würde es im gleichen Sinne wie toxische Strophanthindosen wirken und könnte so sensibilisieren, indem es den Abfall des Membranpotentials begünstigt. Umgekehrt kann man natürlich berechnen, daß sich in der K-Konzentration eine Änderung im Sinne einer K-Freisetzung ergeben müßte, wenn man - wie viele Autoren - annehmen würde, daß die toxische Strophanthinwirkung in einer direkten Beeinflussung der Membranpolarisation bestünde. Es käme also bei dieser Betrachtung praktisch erst secundär zu einer K-Ionengehaltverarmung der Zelle. Aus den Versuchen mit K-Mangelernährung 78) usw. sehen wir aber, daß primär die Ionengehaltveränderung bestehen dürfte, die dann zur Sensibilisierung für Strophanthin über eine Änderung der Membranpolarisation führt.

BEDEUTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE FÜR DIE KLINIK.

Welche Bedeutung können nun diese Ergebnisse haben, wenn man sie auf die Klinik überträgt? Es ist zu ersehen, daß die Toxizität des Strophanthins durch Kaliummangel erhöht wird. Weiter tragen toxische Strophanthindosen zu einer Verminderung des intrazellulären Kalium bei, das bedeutet also eine gesteigerte Empfindlichkeit desjenigen Herzens, welches schon unter K-Mangel steht.

Daß die Abnahme der Kaliumkonzentration im Herzen eine entscheidende Bedeutung für die Flimmerbereitschaft des Herzens hat, ist auch weitgehend bekannt. In Versuchen an isolierten, durchströmten Kaninchenherzen, konnte KARKI zeigen, daß die Abnahme der K-Konzentration von 11,1 auf 1,4 mM (bei normalem Ca-Gehalt von 2,2 mM) zu einer Steigerung des Prozentsatzes der flimmernden Herzen von 0 auf 100 % führt 81).

Schon 1931 wurde von CALHOUN, CULIEN, CLARKE und HARRISON über eine K^+-Abnahme im menschlichen Myocard bei Herzinsuffizienz berichtet. Enthielt z.B. der normale linke Ventrikel etwa 285 mg % K^+, so wurden bei tödlicher Herzinsuffizienz im Mittel nur noch 195 mg % gefunden. Auch andere Autoren wie WILKINS und CULIEN (1933) sowie REICHLE und MYERS (1941) kamen zu gleichen Ergebnissen.

Als bewiesen gilt also, daß vom Körper während der Entwicklung einer Herzinsuffizienz Kalium ausgeschieden wird. Bei Patienten die sich von einer Insuffizienz erholten, z.B. durch ausreichende Strophanthinmedikation wurde ein positives K-Gleichgewicht beobachtet und eine Rückkehr der K^+-Werte zur Norm 82).

Bei Stauungsinsuffizienz steigt nach CLARKE 83) der Milliäquivalentgehalt an Na pro 100 gr. Trockengewicht des Herzens an, derjenige von K nimmt ab. Der Verlust von K während der Entwicklung einer Herzinsuffizienz kann auch die chemische Topographie am Herzmuskel verändern. Da das Herz an Gewicht zunimmt, folgt eine Reduktion in den intrazellulären Konzentrationen von K 84). Wir könnten hier möglicherweise eine Erklärung für den Unterschied in der Glykosidwirkung zwischen hypertonischen und pulmonalen Herzleiden ableiten.

DÖNHARDT deutet die bei Auswertung von EKG gefundenen größere Empfindlichkeit hypertropher Herzen so, daß die vergrößerte Muskelmasse und die Zunahme der Zelloberflache bei den hypertonischen Herzleiden zu einer vermehrten Bindung, damit verstarkten Glykosidwirkung führen könnte 85). Nehmen wir nun an, daß durch die Insuffizienz und durch die Änderung in der chemischen Topographie das intrazellulare Kalium vermindert ist, hätten auch wir eine Deutung für die unterschiedliche Ausprägung des Glykosideffektes zwischen Herzleiden bei Hypertonie und pulmonalen Herzleiden.

Man weiß heute auch, daß wahrscheinlich das Kammerflimmern mit stärkeren K^+-Austritten aus der Herzmuskulatur in ursächlichem Zusammenhang steht. In Versuchen von KEHAR und HOOKER ließ sich durch erhöhtes extrazelluläres K^+-Angebot, d.h. durch Erniedrigung des K^+-Gradienten die Flimmerbereitschaft wieder herabsetzen. Man kann so am besten die therapeutischen Effekte einer Ka-

liumverabreichung bei Herzirregularitäten bei Strophanthinüberdosierung erklären.

Es muß dahingestellt bleiben, ob K^+-Verluste des Herzmuskels charakteristisch und konstant bei jeder Form der Myocardschwäche sind, doch nimmt HEGGLIN (1947) an, daß bei der sogenannten "energetisch-dynamischen" Herzinsuffizienz eine intrazelluläre K^+-Verarmung vorhanden ist. Ähnliches berichten auch LEUZI und CANIGGIA sowie RAAB (1954).

Nach LOWN 61) und CALHOUN ist sogar die K^+-Verminderung in der Muskulatur desjenigen Ventrikels besonders deutlich, der im Sinne einer Rechts- oder Linksinsuffizienz besonders stark geschädigt ist. Weiter ragen viele Faktoren zur Befreiung des Herzmuskelkaliums bei Insuffizienzen bei. Z.B. können Anoxie, Acidosis und Ödeme den Kaliumverlust induzieren 86). Aber auch mechanische Faktoren wie Dehnung und Verletzung können eine K-Freisetzung bewirken (Anwendung auf Infarkt). Das Auftreten negativer Nachpotentiale beobachtete SEEGERS auch unter Dehnung des Herzens durch Steigerung des intracardialen Drucks 87). Hier ließe sich eine Parallele zur Klinik in Form von Dilatationen, Entzündung, Nekrose oder Nekrobiose ziehen, (siehe Infarkt). ROTHSCHUH glaubte allein schon aus der Beobachtung, daß der geschädigte Herzmuskel gegen Glykoside viel anfälliger ist, eine Sensibilisierung für das herzmuskeleigene Kalium durch Glykoside diskutieren zu können.

Wenn man die als tödliches Kammerflimmern in Erscheinung tretende Überempfindlichkeit gegenüber Strophanthin mit einer K-Verarmung des Herzens in Zusammenhang bringt und wenn darüber hinaus heute von einer früher nicht beobachteten Überempfindlichkeit gegenüber kleinen Strophanthindosen berichtet wird, dann darf man nicht außer Acht lassen, daß die heutige Therapie auch zu einem veränderten elektrolytischen Bild beiträgt.

Salzlose Diät, Verabreichung von Hg-Diuretikas, Ammoniumchlorid, Kationenaustauscher, Karboanhydraseinhibitoren und Cortison sind heutzutage nur ein Teil der Therapie bei Herzinsuffizienz und diese Maßnahme induzieren eine Änderung im Elektrolythaushalt. Weiterhin könnte für die Klinik bedeutungsvoll sein, daß z.B. postoperativer Schock, längere Cortisontherapie und Coma diabeticum, sowie chronisches Erbrechen zu einem Kaliummangel führt.

Es ist wohl auch durch ATCHLEY, LOEB, BENEDICT etc. seit 1933 bekannt, daß es bei diabetischer Acidose zu massiven K^+-Verlusten kommt. Kalium verläßt in der Acidose die Zelle leichter, während Na zurückgehalten wird, bei Alkalose kommt es zum Einstrom von Kalium.

Nach Insulinentzug wurde z.B. von Diabetikern in vier Tagen bis 15 gr. Kalium, d.h. etwa 10 % des gesamten Körperbestandes im Urin ausgeschieden. Es gehen im Coma diabeticum erhebliche Mengen K^+ im Harn verloren, da sie zur Neutralisation der sauren Ketokörper benötigt werden. Umgekehrt führen große Dosen von Insulin zu einer intrazellulären K^+-Fixation. FRENKEL, GROEN und WILLEBRANDS beschrieben z.B. einen Fall, bei dem sich nach Verabreichung von insgesamt 1500 E Insulin ein Serum-K^+ von 7 mg % ausgebildet hatte. Das Herz war nach links dilatiert, es hatte sich ein systolisches Geräusch eingestellt

und eine Venenstauung als Zeichen der Herzinsuffizienz ausgebildet. Schon durch 2 gr. KCl peroral war dieser bedrohliche Zustand in 30 Min. beseitigt.

Ähnlich sind K^+-Defizite mit teilweise tödlichem Ausgang während der Erholung nach schweren Operationen beschrieben.

Wenn in solchen Fällen allein schon durch veränderten Kaliumspiegel Herzstörungen die Folge sind so könnte man nach unseren Untersuchungen einen vorsichtigen Gebrauch von Strophanthin verlangen.

Daß der Kaliummangel am Herzen schon früh in Erscheinung tritt, dürfte wohl in der Tatsache zu suchen sein, daß es dauernd tätig ist, und deshalb bei Senkung des extrazellulären K^+-Spiegels am schnellsten verarmt.

Es ist interessant, daß einige Fälle von plötzlichem Strophanthintod im Zusammenhang mit weitester Diurese und unter Anwendung von Hg-Diureticas geschahen 3), 5), 88). Nach V. HOESSLIN war bei 9 % der Strophanthintodesfälle eine rasche Entwässerung vorhanden. Man nahm nun früher an, daß für diese Erscheinung die Mobilisation von Strophanthin aus den Oedemen der verantwortliche Faktor sei, d.h. durch die Diurese zirkuliere wieder Stroph. aus Flüssigkeitsdepots. 89) 90)

Zu dieser Strophanthinmobilisationstheorie gibt es aber heute starke Einwände. Wenn die ganze Erscheinung auf die Tatsache zurückzuführen wäre, daß dem Herzen aus Oedemen mehr Strophanthin zugeführt würde, so müßte ein Zusammenhang zwischen Größe der Diuresis und Toxizität bestehen. Dieser besteht aber nicht. Es ist aber wieder möglich, einen Zusammenhang zwischen Diurese und K-Mangel und damit Strophanthintoxizität zu sehen. Nach LOWN 61) zeigt die Zusammensetzung des diuretischen Urins und der Mangel an einer Änderung des Serumkalium und Serumnatriumspiegels an, daß bei Diurese Kalium die Zelle verläßt, während Natrium eintritt. Der Patient mit schwerer Herzinsuffizienz soll daher bei Diurese noch größere Kaliumverluste haben. Auf Hg-Diureticas wird der ödematöse Patient, der lange Zeit auf salzlose Diät eingestellt war, wahrscheinlich mit verstärkter K-Diurese antworten. Wird z.B. dazu noch auf Ammoniumchlorid in der Therapie zurückgegriffen um die Hg-Diureticas zu unterstützen, so wird die K-Konzentration des diuretischen Urins um etwa 15 m Äquiv/l gehoben 91).

Ein weiterer Beweis für die K-Mangeltheorie könnte der klinische Test von LOWN und LEVINE sein, die zeigten, daß zwei Patienten die nach Diuresis keinen Verlust an Kalium hatten, auch in der Wirksamkeit zu Acetylstrophanthidin keine Änderung zeigten. Auch sind die Symptome und Zeichen, die bei Diurese nach Strophanthin auftreten, zu vermeiden, wenn bei der Injektion von Hg-Diureticas Kalium mitgegeben wird 61).

Auch Cortison und Desoxycorticosteronacetat können ein negatives K-Gleichgewicht erzeugen und könnten somit die Wirksamkeit gegenüber Glykosiden ändern 92).

Ob die Toxizitätssteigerung epinephrektomierter Tiere gegenüber Strophanthindosen (auf das 10fache) allein durch Störung des Elektrolythaushalts zu erklä-

ren ist, ist noch nicht bekannt 93). Nach GREEFF 94) wäre daran zu denken, daß aus der chemischen Verwandtschaft der Steroide mit dem Geninen der Herzglykoside eine Wirkungsähnlichkeit abzuleiten wäre. Diese Annahme scheint berechtigt zu sein, denn bei Nebenniereninsuffizienz, beim ADDISON kommt es ja zu Verschiebungen des K- u. Natriumgehaltes im Seriumspiegel. Nach hohen Dosen von Desoxycorticosteron kommt es ähnlich wie bei hohen Strophanthindosen zu Lähmungserscheinungen, und DOCA fördert die Kaliumausscheidung.

Wir können jetzt auch eine andere Theorie für die nach Strophanthinvergiftung an Tieren gefundenen Nekrosen aufstellen. BÜCHNER u. a. 29) nahmen ja früher an, daß die von ihnen beobachteten Nekrosen Folge einer Hypoxie durch coronare Durchblutungsstörung sei 54), 59).

Untersuchungen am Randerath'schen Institut in Heidelberg zeigten kürzlich, daß K-Mangel zu ähnlichen histologischen Herzveränderungen führt, wie O2-Mangel 95). Es liegen auch Versuche von FRENCH vor, welcher zeigen konnte, daß Herzmuskel-Nekrosen auftraten, wenn z.B. bei proteinarm ernährten Ratten K im Überschuß durch Na ersetzt wurde 96). Toxische Strophanthindosen, wie sie bei den Tierversuchen von BÜCHNER ja verwandt wurden, gehen aber mit intrazellulärer Zunahme von Na und Abnahme von K einher. Die Wirkung der erhöhten Natriumionenkonzentration wird in der Schädigung wichtiger Enzymsysteme der Muskelkontraktion gesehen. Ratten reagieren nach MILLER und DARROW auf K^+-Mangel nicht nur mit Insuffizienz, sondern darüber hinaus mit schweren, morphologisch feststellbaren Myocardschädigungen. Es kommt hierbei zu herdförmigen Zerstörungen der Fasern durch schollig-körnigen Zerfall oder hyaline Entartung, manchmal mit Vacuolisation. In anderen Fällen ergab sich das Bild einer diffusen Myocarditis. Die Myocardläsionen werden bedeutend intensiviert, wenn man zusätzlich NaCl verabreicht oder Desoxycorticosteron injiziert.

Dieser Tatsache muß man auch in der Klinik Rechnung tragen bei Infusion von NaCl. Der Bunge-Effekt, der besagt, daß übermäßige Zufuhr von Natriumionen den Verlust von Kalium nach sich zieht und umgekehrt macht es dringlich bei jeder Infusion von physiologischer NaCl-Lösung z.B. bei Lungenödem an eine Prüfung des Kaliumspiegels zu denken und folglich mit Strophanthin vorsichtig zu sein.

Ein Fall, den wir kürzlich aus unmittelbarer Nähe beobachten konnten, macht dies deutlich.

Es kam hierbei bei einer 76-jährigen Patientin im unmittelbaren Anschluß an eine Strophanthininjektion zum akuten Herztod infolge Herzstillstand.

Die Patientin hatte seit 40 Jahren immer wiederkehrenden Heuschnupfen mit Nesselsucht und hatte 30 Jahre lang mäßige Asthmabeschwerden. Sie wurde zur Operation in die Klinik eingewiesen, da sie seit etwa 12 Tagen zunehmend erbrach. Die Haut war bei der Aufnahme ausgetrocknet, am Herzen war auskultatorisch ein gedoppelter 2. Herzton zu hören. Die Patientin wurde nun 5 Tage lang behandelt und sollte zur Operation vorbereitet werden. Es kam hierbei zu einer unkontrollierten Auffüllung des Elektrolythaushaltes, die Exsiccose sollte behoben werden. Die

Patientin erhielt u.a.: am 1. Tag 1000 ccm Aminosteril, 1/4 mg Stroph. (Injektionsdauer über 2 Minuten jeweils), B-Komplex, 1 gr. Cebion, Protactyl 25 mg. Am 2. u. 3. Tag noch zusätzlich 500 ccm Traubenzuckerlösung 5%ig i.v. Am 5. Tag neben diesen Infusionen Euphyllin-Traubenzucker, Alupent-Asthmapulver und Hostacortin 2 x 25 mg. Gegen Mittag bekam sie nun 1/4 mg Strophanthin innerhalb von etwa 4 - 5 sec. i.v. bei der Patientin kam es sofort zu Kurzatmigkeit und innerhalb von 4 - 5 Minuten zum Herzstillstand.

Es darf angenommen werden, daß bei dieser Patientin eine ziemliche Entgleisung im normalen Electrolythaushalt bestanden hat, die Therapie zusätzlich noch im Sinne einer Störung des Kaliumspiegels im Herzen gewirkt haben könnte, und ein, leider durch EKG nicht nachgewiesener pathologischer Herzbefund vorhanden war, der auskultatorisch deutlich in einer Doppelung des 2. Herztones zu hören war.

Es haben hier alle jene Gefahren zusammengewirkt, die wir schon im einzelnen aufgeführt haben, deren Sensibilisierung für Strophanthin in einer Kaliumstoffwechselstörung des Herzens gedeutet wurde.

Wenn wir zusammenfassend, nur in klinischer Sicht erwähnend, einige Krankheitsbilder aufzählen von denen hiermit über einen veränderten Kaliumgehalt am Herzen eine Sensibilisierung für Strophanthin eintreten könnte, so kann das leider nicht durch Versuchsergebnisse begründet werden und ist deshalb nur theoretisch.

Eine Verarmung an Kalium tritt also z.B. auf bei verminderter Zufuhr und vermehrtem Verlust nach chirurgischen Eingriffen bei denen es über eine Streßwirkung über eine Aldosteronausschüttung zum Kaliumverlust im Urin kommt. Weiter kommt es zur Kaliumverminderung durch Überproduktion von Aldosteron beim Connsyndrom, sekundär bei cardialen, nephrotischen Ödemen und Streß, bei Lebercirrhose durch fehlenden und mangelnden Aldosteronabbau, bei schweren Stoffwechselerkrankungen wie dekompensierter Diabetes mellitus und Acetonämischen Erbrechen. Auch eine akute Hämolyse über 50 % wie sie z.B. bei Malaria oft vorkommt läßt den Kaliumspiegel enorm ansteigen. Um unsere K-Mangeltheorie noch besser zu stützen möchten wir noch die Beobachtung anführen, daß Kaliumsalze die Symptome der Überdosierung ausschalten. So bestätigte ENSELBERGH, daß Kalium bei vielen der Arrhythmien, die von Glykosiden erzeugt waren, prompt wirksam ist 97). Kammerextrasystolen und paroxysmale Kammertachykardien, durch Stroph. hervorgerufen, wurden durch Kaliumsalze reduziert oder ganz ausgeschaltet 98), 99).

CALCIUM UND STROPHANTHIN

Der Vollständigkeit halber wollen wir die Wechselwirkungen zwischen Calcium und Strophanthin aufführen. Wir suchen die Strophanthintodesfälle zu erklären, die mit gleichzeitiger Injektion von Calcium einhergingen. RAHN beschreibt einen solchen Fall, wo gleichzeitig mit Strophanthin (0,5 mg) 10 ccm

Chlorcalciumlösung 10 % injiziert wurde 2). Bei zwei anderen Todesfällen folgte der intramuskulären Injektion eines Digitaloids die i.v. Injektion von Calciumgluconat-Chlorid 109). Schon LOEWI konnte die sensibilisierende Wirkung der Digitaloide beschreiben, wenn sie gleichzeitig mit Calcium gegeben wurden, und deutete sie als eine Membranwirkung 110).

In Tierversuchen stellte WILBRANDT fest, daß die Strophanthinwirkung durch K-Mangel und Ca-Überschuß verstärkt wird 80). Ca-Überschuß kann auch selbst herzglykosidähnliche Wirkungen auslösen. Für die inotrope Wirkung von Ca glaubt man den gleichen Angriffspunkt wie für Strophanthin annehmen zu können, da es ebenso wie Strophanthin an aktiven "Stellen" der Membran mit Na und K in Wettbewerb trete 103), d.h. es hemmt also ebenfalls den Einstrom von Kaliumionen 111).

Ca-Mangel führt auch zur Quellung der Fasern und setzt besonders am Froschherzen bzw. am Warmblütermyocard die Kontraktilität herab.

Bei den Ionen-Verschiebungen bei Erregung und Erholung nehmen Calciumionen gleichgerichtet mit Na teil. Seitdem BOZLER zeigen konnte, daß Spuren von Ca das Actomyosin zur Kontraktur bringen können, wird dem Ca auch besondere Beachtung im Zusammenhang mit dem Strophanthin geschenkt. Wird nämlich auch Ca durch die Membran transportiert, kann das Actomyosin unter den Einfluß wechselnder Ca-Konzentration kommen. WILBRANDT meint nun, daß diese kontrakturbegünstigende Wirkung von Ca auf Actomyosin evt. als Grundlage der Ca- und Strophanthinkontraktur betrachtet werden könnte 80). RODECK konnte am Kaltblüterherzen für niedrige Ca-Konzentration am EKG Effekte im Sinne einer Membrandichtung hervorrufen. Steigerte man dagegen die Ca-Konzentration dann kam es zu Veränderungen, die er im Sinne einer Membranauflockerung durch Schädigung des Zellplasmas erklärte. Kontrakturen und Herzstillstand stellten sich in diesen Bereichen in wenigen Minuten ein 113). Auch GOLDENBERG und ROTHBERGER beobachteten ein Aussetzen der Automatie des isolierten Purkinje-Fadens nach stärkerer Erhöhung der Ca-Konzentration. Eine toxische Wirkung von Strophanthin nach Calciuminjektion wäre also einfach dadurch zu erklären, daß beide die tertiäre Reizbildung verstärken, oder zusammen injiziert die Membranpolarisation der Herzmuskelzelle ungünstig beeinflussen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die möglichen Ursachen, wie Überdosierung, Kumulation, Injektionsgeschwindigkeit, Verhältnis von Glykosidbindung und Coronardurchblutung, Vagusbeeinflussung, gleichzeitige Calcium- und Strophanthininjektion, Diurese usw., für die als tödliches Kammerflimmern in Erscheinung tretende Überempfindlichkeit gegenüber Stroph., werden im einzelnen untersucht.

Die vielfach vermutete Verschlechterung der Sauerstoffutilisation durch Strophanthin, d.h. ein dadurch hervorgerufenes Mißverhältnis zwischen Blutangebot und Blutbedarf im Herzen, als die Gefahr der Strophanthininjektion anzusehen, wie es vor allem für die chronisch geschädigten, hypoxämischen Herzen vermutet wurde, scheint nicht berechtigt.

Es scheint vielmehr so, als ob die Sensibilisierung gegenüber Strophanthin im Myocardstoffwechsel selbst zu suchen sei, und zwar in einer Veränderung der Ionenverhältnisse, die zu einer Membranlabilität führen würde. Es wäre also an eine direkte Beeinflussung der Membranpolarisation zu denken. Toxische Strophanthindosen würden zu einer Verminderung des intracellulären Kalium beitragen, die Toxizität des Strophanthins würde durch Kaliummangel der Herzmuskelzelle erhöht.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Tietzen — Inaug. Diss. Mü. 1914

2) Rahn — D. Arch. f. klin. Med. 133, S. 74 (1920)

3) v. Hoesslin — Mü. Med. Wschr. S. 653 Nr. 15 (1928)

4) Parade — Verh. dtsch. Ges. Kreislauff. 3.59

5) Penati F. — Klin. Wschr. 12, 1249 (1933)

6) Zwillinger — Med. Klinik (1935), 977

7) Tandowsky RM. — Am. Heart J. 28, 298 (1944)

8) Schwartz and Jezer — Am. Heart J. 16, 462 (1938)

9) Enselbergh Ch. — Circulation (1951) 3, 647

10) Froment R. — Paris Masson et Cie (1932)
Robinson G. — Medicine 1, 1 (1922)
Gallavardin L. — J. med. d. Lyon 7, 449 (1926)
Herrmann G. — J. A. M. A. 126, 760 (1944)

11) Schwenson C. — Heart 9, 199 (1922)

12) Levy A. G. — Heart 3, 99, (1912)

13) Kisch B. — N. Y. Brooklyn Medical Press (1944)

14) Wegria R. Geyer I. — I. Pharmacol. (Am.) 71, 336 (1941)

15) Swain H. S. a. Weidner — J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 120, 137

16) Ishihara a. Pick — J. of Pharmacol. 29, 355 (1926)

17) Strasser E. — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 136, 101 (1928)

18) v. Goldenberg, Rothberger Pflügers Arch. 238, 137 u. 239, 156

19) Holzmann M. — Klin. Elektrokardiographie (1952)

20) Going u. Busse W. — Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 223, 19 (1954)

21) Brednow W. — Z. f. ärztl. Forschg. 17, 713 (1958)

22) Moller K. O. — Pharm. als theoret. Grundl. (1953)

23) Knipping u. Loosen — Taschenbuch d. Herz- u. Kreislaufther. (1956)

24) Fraenkel u. Doll — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 143, 65 Ther. d. Gegenw. 7, (1926)

25) Aschenbrenner	Dtsch. med. Wschr. 81, 50, 1988 (1956)
26) Müller u. Schild	Ärztl. Wschr. 1010 (1956)
27) Augsberger	Klin. Wschr. 39/40, 946 (1954)
28) Zimmermann H.	Med. Klinik 1028 (1951)
29) Büchner F.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 59 (1934)
30) Meyer F.	Klin. Wschr. 1077, 42 (1940)
31) Blumenberger K.	Med. Mschr. 224 (1956)
32) Suter E.	Helv. Physiol. Pharm. Acta 22, 211
33) Östling G.	Acta med. Scand. 77 (1947)
34) Lendle	Therapiewoche 1, 617 (1950)
35) Thurau	Med. Klin. 10 (1959)
36) Mehnert	Arch. exp. Path. 184, 181 (1937)
37) Gold u. Cattel	Sciense 93, 197 (1941)
38) Busse u. andere	Zschr. f. Kr. l. forschg. 44, 604 (1955)
39) Going u. Busse	Arch. exp. Path. u. Pharm. 223, 19 (1954)
40) Walther	Arch. exp. Path. u. Pharm. 198, 543 (1941)
41) Woollard H.	J. of Anat. 60, 345 (1926) u. Rothschuh (1952)
42) Voit u. Gros H.	Med. Klin. 50, 59 (1955)
43) Schäfer	Klin. Wschr. 553 (1943)
44) Gaffney T. E. Kahn jr.	J. Pharm. a. exper. Ther. 122, 423, 1958
45) Hendel G.	Z. f. a. Forschg. 717 (1958)
46) Hildebrandt F.	Dtsch. med. Wschr. 226 (1955)
47) Windus H.	Klin. Wschr. 30, 215 (1952)
48) Dörner J.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 226, 152 1955
49) McMichael	Pharm. d. Herzversagens (1953)
50) Gerstlauer E.	Med. Klin. 73 (1950)
51) Seel H.	Med. Klin. 40, 1823 (1959)
52) Bing R. et al.	Circulation 2, 513 (1950)

53) Büchner F.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 59 (1934)
54) Lendle	Arch. exp. Path. u. Pharm. 180, 518, 1936
55) Koetz	Therapiewoche 2, 93 (1950)
56) v. Kress	Med. Klin. 546 (1944)
57) Schimert	Schweiz. med. Wschr. 598 (1951)
58) Bing R. et al.	Bull. N. Y. acad. Med. 27, 407 (1951)
59) Lindner	Arch. exp. Path. u. Pharm. 129, 169
60) Lindner E	Zellforschung 45, 702 (1957)
61) Lown B. a. Levine	New. Engl. J. of Med. 250, 771 (1954)
62) Kroetz	Arch. f. Kr. lauff. 237 (1942)
63) Langemann, Brody	J. Pharm. 108, 274 (1953)
64) Going u. Busse	Arch. exp. Path. u. Pharm. 223, 19
65) Rothschuh K. E.	Elektrophysiologie d. Herz. (1952)
66) v. Bacq	Arch. exp. Path. u. Pharm. 212, 31, 1950
67) Szent-Györgyi	Bull. N. Y. Acad. Med. 28, 3 (1952)
68) Szent-Györgyi	Acad. Press. New. Y. (1953)
69) Haijdu St.	Am. J. Physiol. 174, 371 (1953)
70) Staub H.	Dtsch. med. Wschr. 5 (1957)
71) Trautwein W.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 212, 155 (1956)
72) Kühns K.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 224, 253 (1955)
73) Fischer A.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 130, 111 (1928)
74) O'Brien et al.	Tex. Rep. Biol. a. Med. 2, 602 (1953)
75) Dorrie et al.	Klin. Wschr. 159 u. 74 (1954)
76) Reiter M.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 227, 300 (1956)
77) Vick a. Kahn J. B.	J. Pharm. a. Exper. Ther. 121, 389 (1957)
78) Kühns u. Albrecht	Zschr. f. Kr. lauff. 640 (1956) u. Verh. d. Dtsch. G. f. Kr. lauff. 22 Tagg. 318
79) Greeff	Verh. dtsch. Ges. f. Kreislauff. 312 (1956)
80) Wilbrandt H.	Arch. exp. Path. u. Pharm. 222, 203 (1954)

81) Karki N.T. J.of Phys. 141, 366 (1958)

82) Sinclair-Smith B. Bull.Johns Hopkins Hosp. 84, 369 (1949)
Iseri L.T. J. Clin. Invest. 29, 825 (1950)

83) Clarke N.E. a. Mosher
Circulation 5, 907 (1952)

84) Mangum G.H. et al. Arch.Int.Med. 67, 320 (1941)

85) Dönhardt Zschr. f. Kreislauff. (1951)

86) Harrison T.R. J.Clin.Invest. 8, 325 (1930)

87) Seegers Acta biol.Belg. 1, 341 (1941)

88) Fraenkel A. Stroph. therapie (1933)

89) Schnitker M.A. Arch. Int.Med. 60, 240 (1937)

90) Kissane R.W. Tr.Ans.Therap.Soz. 29, 111 (1940)

91) Lesser Circulation 5, 85 (1952)

92) Lown B. et al. Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 76, 797 (1951)

93) Greeff K.Arc Arch.exp.Path. u. Pharm. 391 (1957)

94) Greeff K. Dtsch.med.Wschr. 81, 666 (1956)

95) Moskopf Verh.d.Dtsch.Ges.f.Kr.lauff. 334 (1956)

96) French Arch.Path. 53, 485 (1952)

97) Enselbergh C.D. Am.Heart.J., 39, 713 (1950)

98) Sampson, Anderson J.A.M.A. 99, 2257 (1932)

99) Stempien Am.Heart.J., 24, 555 (1942)

100) Schatzmann J.Pharm.a.Exp.Ther. 112, 501 (1954)

101) Solomon AK J.Gen.Physio., 40, 327, (1956)

102) Hodgkin A. J.of.Phys., 128, 61 (1955)

103) Dudel u. Trautwein Arch.exp.Path. u. Pharm. 232, 393 (1958)

104) Wilde W.S. Ann.Rev.Phys., 17, 17 (1955)

105) Hagen P.S. J.Pharm.a.Exp.Ther. 67, 50 (1939)

106) Boyer P.K. Am.Heart J., 20, 586 (1940)

107) Wood E.H. Am. Heart.of.Physiol., 136, 565 (1942)

108) Wedd A.M.	J. Pharm. a. Exp. Ther., 65, 459 (1939)
109) Bower J. O.	J. A. M. A. 106, 1151 (1936)
110) Loewi	Arch. exp. Path. u. Pharm., 366 (1918)
111) Gossweiler	Verh. dtsch. pharm. Ges. 20 Tagg. (1953)
112) Bozler	Am. J. of. Phys. 126, 276 (1951) u. 186, 760 (1952)
113) Rodeck	Pflügers Arch. 250, 91 (1948)
114) Fleckenstein	Pflügers Arch. 250, 577
115) Fleckenstein	K^+u. Na-Austausch (1955)
116) Miller u. Darrow	J. Klin. Invest. 21, 601 - 611

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor Dr. W. LAVES für die Überlassung des Themas und freundliche Beratung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 23. 3. 1936 wurde ich in Schussenried im Krs. Biberach geboren, als Sohn des Lehrers Alfons Kaiser und der Ehefrau Anna Kaiser. Nach meiner Volksschulzeit besuchte ich vom Herbst 1946 bis 1951 das Progymnasium in Schussenried und anschließend die Spohn-Oberschule in Ravensburg, wo ich im Frühjahr 1955 das Abitur machte.

Im Herbst 1955 nahm ich dann an der Universität Tübingen das Medizinstudium auf. Dort bestand ich nach 5 Semestern Studium im April 1958 das Physikum.

Nach dem ersten klinischen Semester in Tübingen, ging ich für 1 Semester an die Universität Wien. Die letzten vier klinischen Semester studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich am 13. Juni 1961 die ärztliche Prüfung bestand.